

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 - N° 675

Contribution à l'étude des méningites de l'adulte à "Listéria Monocytogénès"

THÈSE

**POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de Médecine**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT
LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

LE 18 DÉCEMBRE 1964

par

BULA Sylvestre

Né le 20 Juillet 1932 à IREBU (Congo-Léopoldville)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554209_0012

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 - N° 675

Contribution à l'étude des méningites de l'adulte à "Listéria Monocytogénès"

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
Section de Médecine

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT
LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON*

LE 18 DÉCEMBRE 1964

par

BULA Sylvestre

Né le 29 Juillet 1932 à IREBU (Congo-Léopoldville)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie

MM. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er Age.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de Chirurgie cardiaque
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie

MM. X.....	Clinique gynécologique
X.....	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses

MM. REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale

MM.SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. le Professeur BERTOYE

Assesseurs : MM. GARIN
THIVOLET
FAUCON

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection et en reconnaissance de tout ce que
je leur dois.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail qu'il nous a permis de réaliser dans son Service de la Clinique des Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse.

Nous gardons une profonde impression de sa bienveillance et le prions de trouver ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Nous le remercions d'avoir voulu nous confier le sujet de cette thèse.
Pendant notre stage à l'Hôpital de la Croix-Rousse, nous avons
apprécié la qualité de son enseignement.
Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre respectueux
attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. THIVOLET

Il nous a guidé au cours de nos études.
Ses conseils et ses encouragements nous ont été précieux.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé FAUCON

Nous le remercions vivement de l'honneur qu'il a bien voulu nous
faire en acceptant de siéger au Jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur G. HUMBERT

Chef de Clinique à la Faculté

Il a bien voulu malgré ses nombreuses occupations, nous aider à
réaliser ce travail.
Nous l'assurons de notre gratitude.

A L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Hommage et profonde gratitude.

A MADAME BERGER

Secrétaire générale du
Centre d'Accueil aux
Etudiants Etrangers.

En reconnaissance de l'aide combien estimable qu'elle nous
a apportée.

INTRODUCTION

Bien que les infections à *Listéria Monocytogénès* soient considérées comme rares en pathologie infectieuse, l'affection due à ce germe est connue depuis déjà longtemps. En effet la première observation humaine généralement attribuée à ATKINSON fut rapportée en 1917.

Depuis la littérature mondiale fait état de cas d'infection à *Listéria Monocytogénès* et les différentes études tant étrangères que françaises ont permis de préciser les différents aspects anatomo-cliniques de la Listériose humaine.

Cependant après les premières observations françaises de méningites à *Listéria* publiées par P. SEDALLIAN concernant deux jeunes enfants (réf. 74), cinq nouveaux cas furent observés par la suite dans la région lyonnaise (Thèse de VOILQUE réf. 82). Au cours des trois dernières années, sur un total de 278 méningites purulentes traitées à la Clinique des Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse, le laboratoire permit d'isoler 9 fois *Listéria Monocytogénès*.

Si dans notre statistique, à côté d'un pourcentage important de cas où aucun germe ne put être identifié (environ 28 %) du fait d'un traitement antibiotique antérieur à la ponction lombaire, méningocoques et pneumocoques occupent de loin la première place, il n'en reste pas moins que *Listéria* vient en tête des autres germes après le streptocoque.

Cette étiologie paraît donc plus fréquente qu'on ne le croit habituellement et devrait être recherchée systématiquement devant toute méningite purulente de l'adulte.

Après un bref rappel historique de la listériose, nous rapporterons 9 observations dont nous disposons et nous aborderons successivement l'étude clinique, bactériologique et anatomo-pathologique.

Ensuite, ayant mis au point nos connaissances actuelles sur l'épidémiologie - à ce propos nous avons fait de larges emprunts à la Thèse de GAGNA (réf. 28) - nous décrirons les différentes techniques de diagnostic et nous terminerons par les possibilités thérapeutiques.

HISTORIQUE

La listériose est une maladie infectieuse commune à l'homme et aux animaux qui possède un tropisme particulier pour le système nerveux et les voies urogénitales. Décrite d'abord chez l'animal, elle fut ensuite retrouvée chez l'homme.

En 1911, le suédois HULPHERS (38) isole le premier, des foyers nécrotiques du foie d'un lapin, un bacille jusqu'alors inconnu.

ATKINSON en 1917 décrit au cours d'une épidémie de méningite infantile, chez cinq enfants d'âge scolaire, un bacille qu'il classe dans les corynébactéries.

Onze ans plus tard, MURRAY, WEBB et SCHWANN (52) caractérisent le germe responsable d'une épizootie qui sévissait chez des lapins et des cobayes de laboratoire présentant une mononucléose sanguine et l'appellent Bactérium monocytogénès.

Presqu'en même temps, PIRIE (61) en Afrique du Sud, au cours de recherches sur la "Tiger river disease" ou maladie de la rivière Tigre, identifie un germe semblable chez la gerbille et le désigne en hommage à Lister sous le nom de *Listerella hepatolytica*.

En 1929, NYFELDT (54) réussit à isoler du liquide céphalo-rachidien des malades présentant un syndrome considéré comme une mononucléose infectieuse, une bactérie semblable à celles déjà décrites par les auteurs précédents.

En 1934, BURN (14) et coll. isolaient *Listéria* chez des patients atteints de méningite.

La dénomination internationale de *Listéria Monocytogénès*, officiellement adoptée en 1946 avait été proposée au cours du III Congrès international de Microbiologie tenu à New-York en 1939.

Une ère nouvelle fut inaugurée pour la connaissance de la listériose humaine par les travaux de SEELIGER (Bonn) qui donnèrent un regain d'actualité à la question et permirent de classer de nombreuses souches provenant de cas humains.

Dans sa monographie de 1954 (76) Seeliger rapportait 291 cas bactériologiquement confirmés dont 20 seulement antérieurs à 1945. Sa contribution à l'étude antigénique et sérologique de la listériose a fourni de précieux éléments de diagnostic.

En effet la classification antigénique des différentes souches de *Listéria* selon PATERSON (57) a été vérifiée et confirmée par Seeliger en 1953 sur plus de 200 souches provenant de tous les continents. Une méthode de fixation du complément a été expérimentée en 1955 par cet auteur.

Le typage des souches mis au point par Seeliger se révèle très important et très utile pour éclaircir l'épidémiologie et ses relations avec l'épizootologie de la listériose.

Enfin, signalons les travaux français de R. SOHIER, ROBIN et MAGARD (67) pour l'étude bactériologique et récemment de LAUMONNIER (44) pour l'anatomie pathologique.

OBSERVATION N° 1

Observation publiée in "Journal de Médecine de Lyon" n° 1 054, du 5 mai 1964 : Les méningites à "Listéria Monocytogénès" de l'adulte. A propos de quatre observations (MM. G. Humbert, J. Despeignes et J.B. Cotton).

A... Emile, âgé de 55 ans, représentant de commerce et domicilié à Lyon, entre dans le service le 1er octobre 1960. Dans ses antécédents on ne relève rien de particulier. Le malade a fait un récent séjour à la campagne, du 23 au 27 septembre. Peu après son retour apparaissent les premiers signes fonctionnels : céphalées, rachialgies, fébricule, amenant le malade à consulter son médecin traitant.

Le 29 septembre, la température est à 39°, mais l'examen clinique étant peu explicite, le médecin évoque la grippe et ordonne des cachets antipyrétiques.

Dans la nuit du 30 septembre le patient avait vomi abondamment et on notait l'apparition de raideur de la nuque. C'est dans ces conditions que l'hospitalisation est décidée.

A l'entrée, on examinait un malade fébrile (T° à 40), inconscient, agité, déshydraté. Les signes méningés sont nets (raideur de la nuque, signe de Kernig).

A l'examen neurologique il n'existe pas de déficit moteur, ni de troubles de la sensibilité :

Le malade réagit aux excitations cutanées ;
Les réflexes cornéen et photo-moteur sont conservés ;
Il n'y a pas de signe de Babinski.

Toutefois des troubles sphinctériens caractérisés par une rétention d'urines obligent à sonder régulièrement le malade.

Le toucher rectal, à la recherche d'un adénome prostatique est normal.

Le reste de l'examen clinique se révèle négatif.

Devant le syndrome méningé manifeste, on pratique un examen du fond d'oeil qui est normal et une ponction lombaire qui retire un liquide hypertendu, eau de riz. L'examen du liquide céphalorachidien montre :

1 300 éléments blancs dont 90 % de polynucléaires et
10 % de lymphocytes

Albumine : 1,10 g

Sucre : 0,35 g (glycémie : 1,50 g)

Chlorures : 7,30 g.

La numération-formule révèle une leucocytose (12 600) avec prédominance de polynucléaires (80 %).

L'ionogramme d'urgence effectué sur la notion de vomissements abondants est perturbé. Après prélèvement du sang pour hémoculture et mise en culture du liquide céphalorachidien, on institue par perfusion veineuse :

- une rééquilibration liquidienne avec 500 cm³ de sérum glucosé isotonique et 500 cm³ de sérum physiologique ;

- une antibiothérapie massive, polyvalente, associant Pénicilline 20 millions d'unités, et Sulfamides (6 g) par voie veineuse.

Autres examens biologiques :

Sang : urée = 0,60 g

Urines : albumine = 1 g

compte d'Addis : 2 500 hématies/'

Deux étapes marquent l'évolution :

1° Vingt-quatre heures après l'institution du traitement on est frappé par l'apparition d'emblée d'une éruption scarlatiniforme généralisée évoquant l'éruption cutanée qui peut accompagner la méningite à *Listéria*.

Le 3 octobre, le malade n'a pas repris connaissance et l'éruption s'est intensifiée prenant un aspect papuleux. Compte-tenu des signes d'atteinte rénale objectivés par les examens précédents et de l'aggravation de l'exanthème, on est amené à la suppression des sulfamides.

Le 5 octobre le laboratoire répond aux demandes d'analyse. Les hémocultures sont stériles mais par contre les cultures du LCR ont permis d'isoler *Listéria Monocyto-génès*. A l'antibiogramme la souche isolée se révèle très sensible au chloramphénicol qu'on substitue aux sulfamides à la dose de 2 g par jour.

A partir du 5/10, la température descend progressivement et le syndrome méningé est en nette amélioration : régression des signes physiques et biologiques. La ponction lombaire pratiquée ce jour donne les résultats suivants : Albumine = 0,60 g ; 121 éléments blancs ; glucose = 0,45 g.

2° Le 7/10, on note la réascension thermique brutale à 40° avec un état de cyanose et d'agitation tandis que se constitue progressivement un tableau d'insuffisance rénale aiguë avec azotémie à 3,40 g, hyperkaliémie à 6,35 mEq (8 octobre).

Le malade tombe rapidement dans un coma profond et le 9 octobre, l'azotémie étant à 4,45 g il est transféré dans le service du Professeur Agrégé TRAEGER où malgré trois séances d'épuration extra-rénale par rein artificiel, il devait décéder le 18 octobre dans un tableau d'insuffisance rénale irréductible.

Le séro-diagnostic fait avec les souches standard de l'Institut Pasteur était négatif. Il n'a pas été pratiqué d'examen sérologique avec la souche isolée du LCR.

La vérification nécropsique fut impossible du fait de l'opposition familiale.

OBSERVATION N° 2

Observation publiée in "Journal de Médecine de Lyon" n° 1 054, du 5 mai 1964.

Mme J... Eugénie, âgée de 73 ans, est adressée par son médecin traitant à l'hôpital Edouard Herriot le 13 juillet 1962 pour un coma survenu chez une diabétique. Apart le diabète connu depuis deux ans et équilibré par le régime seul, on ne possède pratiquement aucun autre renseignement.

Depuis trois jours elle sombre dans un coma profond et fébrile, sans signes méningés évidents ni vomissements.

L'examen neurologique signale l'existence d'un Babinski bilatéral.

Après un examen du fond d'oeil qui s'avère normal, la ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien purulent ce qui motive son transfert dans le service après administration d'une perfusion de pénicilline (5 millions d'unités) + sulfamides (3 g).

À l'entrée, elle est dans un état grave : coma profond avec agitation, réactions faibles aux fortes excitations. Il existe un état de contracture et de raideur diffuse. Le syndrome méningé est évident (raideur de la nuque, signe de Kernig). Les réflexes tendineux sont vifs. Babinski bilatéral. Pas de déficit moteur.

Examen cardio-vasculaire - Le pouls est rapide en rapport avec la température. La tension artérielle est à 10/6. L'auscultation cardiaque révèle un léger souffle systolique de la pointe.

Poumons : on note des signes de congestion aux deux bases. La respiration est rapide et superficielle.

Le 14 juillet, la ponction lombaire montre un liquide opalescent, eau de riz, non hypertendu. L'examen cyto-chimique donne les résultats suivants :

Eléments blancs : 10 000/mm³ dont 45 % de polynucléaires et
55 % de monocytes

Albumine	: 2,80 g
Sucre	: 1,40 g (glycémie : 3,20 g)
Chlorures	: 6,80 g.

L'examen direct du LCR est négatif.

La numération formule sanguine indique une polynucléose : 25 000 GB dont 83 % de polynucléaires, 10 % de lymphocytes, 5 % de monocytes et 3 % d'éosinophiles.

Autres examens biologiques :

Urée = 0,35 g

Glycémie : 3,20 g

Ionogramme : hématoците 45 vol.
réserve alcaline 50 vol.

Chlore 91 mEq

Na 132 mEq

K 2,5 mEq

Urines : Sucre ++

Acétone +

En attendant les résultats des examens bactériologiques on institue un traitement ainsi constitué : Pénicilline 20 millions d'unités + Sulfamides 6 g en perfusion veineuse. Chloramphénicol 1 g par voie intramusculaire.

- sérum glucosé isotonique 1 000 cm³ + 500 cm³ de sérum physiologique + 3 g de chlorure de potassium pour corriger les troubles hydroélectrolytiques.

En raison de la gravité de la scène clinique, on décide d'adjoindre de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 150 mg. En outre, la malade reçoit 40 unités d'insuline ordinaire.

Le 15 juillet survient une crise convulsive généralisée particulièrement intense et prolongée au cours de laquelle la fièvre se rallume.

Le lendemain on assiste à la constitution d'un état d'insuffisance cardiaque ; pouls rapide, oedèmes des membres inférieurs, gros foie débordant de trois travers de doigt, oligurie, pour lequel sont prescrits de la cétilanide et des diurétiques. Par ailleurs, la glycémie se stabilise oscillant au tour de 1,20 à 1,40 g. La dose d'insuline ordinaire, par ce fait, est ramenée à 20 unités par jour.

Le germe isolé des cultures de LCR et du sang est identifié comme étant *Listeria Monocytogenes*. Cette souche est sensible aux sulfamides et à tous les antibiotiques.

Le 27/7 : Sous l'influence du traitement, la méningite s'est nettement améliorée. La ponction lombaire montre un liquide clair avec 100 éléments blancs, albumine à 0,50 g, les chlorures à 6,80 g, le sucre à 0,60 g.

Au point de vue clinique, la malade reste dans le même état critique, cependant on ne retrouve plus le signe de Babinski et les oedèmes des membres inférieurs régressent. Les ionogrammes successifs ne montrent plus de perturbations biologiques notables. Malgré l'antibiothérapie, la rééquilibration hydroélectrolytique et les médications symptomatiques, la malade meurt le 1/8/1962 au dix-neuvième jour d'évolution.

Voici les résultats de l'autopsie pratiquée 24 heures après la mort :

Macroscopiquement : le cerveau est congestif. Il existe une zone d'infarctissement noirâtre siégeant de part et d'autre du sillon rolandique. Il est ferme à la coupe, sans cavité ni hémorragie récente visibles. Le liquide des espaces arachnoïdiens est clair. Il n'y a pas d'autres lésions viscérales macroscopiquement visibles.

Histologiquement :

- reins : lésions de néphro-angiosclérose avec aspect parcellaire de glomérulo-sclérose de type Kimmelstiel-Wilson ;
- poumons : alvéolite séreuse généralisée sans caractère spécifique ;
- foie : discrètes lésions de stéatose. Il n'y a pas d'infiltrat portal, pas de cirrhose, aucun signe infectieux ;
- pancréas : en involution adipeuse partielle sans fibrose notable ; raréfaction des îlots de Langerhans ;
- rate : congestive, aplasie légère des centres lymphoïdes.

OBSERVATION N° 3

Observation publiée in "Journal de Médecine de Lyon" n° 1 054, du 5 mai 1964.

P... Marcelle, âgée de 66 ans, entre dans le service le 29 mars 1963, envoyée par le Dr. M. Denis avec le diagnostic de méningo-encéphalite.

Dans les antécédents de cette malade, on retient une mastoïdite opérée il y a vingt ans et réopérée en 1958.

Depuis une huitaine de jours, elle présentait un état infectieux avec céphalées, douleur au niveau de la mastoïde gauche. Le 27 mars elle se plaignait de céphalées violentes. On notait l'hyperthermie à 40° avec troubles de la parole. Depuis elle sombra dans une obnubilation progressive tandis qu'apparaissait le syndrome méningé.

A l'entrée : à part l'obnubilation, l'examen neurologique est normal, en particulier il n'existait pas de troubles de la motricité, ni de la sensibilité ou des réflexes.

La ponction lombaire imposée par la raideur de la nuque a donné issue à un liquide trouble, xanthochromique, hypertendu :

872 éléments blancs dont 95 % de polynucléaires et
5 % de lymphocytes

Albumine : 1,41 g

Sucre : 0,37 g

Chlorures : 7,19 g

L'examen direct du liquide céphalo-rachidien ne décèle pas de germes.

L'hémogramme révèle une leucocytose à 17 000 avec prédominance de polynucléaires. Dans l'hypothèse d'une méningite purulente otogène on demande un examen ORL d'urgence qui s'avère normal. Après prélèvement du sang pour hémoculture, la malade est mise au traitement antibiotique associant Pénicilline 20 millions d'unités - sulfamide 6 g en perfusion intraveineuse et Chloramphénicol 2 g par voie intramusculaire.

Sous ce traitement l'évolution fut rapidement favorable.

Le 1/4/63 la température descend à 37°, l'apyrexie sera totale en dix jours. Le seul incident notable est l'éruption scarlatiniforme apparue vingt-quatre heures plus tôt, rattachée à une intolérance médicamenteuse.

La persistance de l'éruption malgré l'interruption des sulfamides nous a obligé à

remplacer la pénicilline par la terramycine IV à la dose de 1,5 g par 24 heures. Trois jours après l'hospitalisation, les hémocultures et cultures du LCR mettent en évidence *Listéria Monocytogénès* que l'antibiogramme révèle très sensible aux antibiotiques et sulfamides courants.

Une culture de la souche isolée fut envoyée au laboratoire du Pr SEELIGER de Bonn (Allemagne Fédérale) qui l'identifia comme un type IV b.

Le 8/4, l'éruption était pratiquement éteinte, la cytochimie montre 70 éléments blancs ; 0,30 g d'albumine ; 0,60 g de sucre ; 7,70 g de chlorures.

Le 13/4, on note une amélioration biologique du LCR, une stabilisation de l'état général. Devant la guérison apparente obtenue après 16 jours de traitement on décide d'arrêter toute thérapeutique antibiotique.

Le 24/4, le tracé EEG montre de discrètes perturbations paroxystiques intéressant les régions temporo-postérieures des deux hémisphères avec légère prédominance à gauche.

La malade sort guérie le 1er mai, conservant quelques altérations à l'EEG qui disparurent complètement à un tracé de contrôle fait un mois plus tard.

OBSERVATION N° 4

Observation publiée in "Journal de Medecine de Lyon" n° 1 054, du 5 mai 1964.

Mme B... Jeanne, 54 ans, secrétaire en retraite, est adressée dans le service le 1er mai 1963 pour un syndrome méningé typique évoluant depuis vingt-quatre heures, apparu à la suite d'un épisode infectieux.

On ne retient rien de notable dans les antécédents personnels et collatéraux.

La maladie a débuté d'une manière insidieuse, quelques jours auparavant, par une fatigue générale, un fébricule et des douleurs pharyngées. Pas de constipation ni de vomissements.

Le 30 avril la malade se plaignait de céphalées violentes et de photophobie.

À l'entrée elle est dans un état d'obnubilation légère, la température est à 40°. La raideur de la nuque évidente et l'existence d'un signe de Kernig conduisent à pratiquer une ponction lombaire qui ramène un liquide purulent contenant :

2 300 éléments dont 60 % de polynucléaires et
20 % de cellules réticulées

Albumine : 4,35 g

Glucose : 0,37 g

Chlorures : 6,50 g

L'examen bactériologique direct du LCR ne montre pas de germe.

Autres examens biologiques : la numération formule sanguine montre une leucocytose modérée (12 500) avec prédominance de polynucléaires (80 %) - Urée : 0,40 g.

La cytochimie urinaire objective une albuminurie qui sera transitoire.

On décide, en attendant les résultats des hémocultures et cultures de LCR, d'instaurer un traitement antibiotique polyvalent à savoir : Pénicilline 20 millions d'unités, Sulfamides 6 g, Chloramphénicol 2 g en perfusion veineuse.

Le 3 mai, les hémocultures et cultures du LCR permettent d'isoler une *Listeria* que le Pr SEELIGER identifia ultérieurement comme un type IV b.

L'antibiogramme pratiqué à partir de la souche isolée oblige à modifier le traitement. On arrête les sulfamides et le chloramphénicol qu'on remplace par la terramycine à raison de 1,50 g par jour, par la voie intra-veineuse.

A partir du 4 mai on constate une nette amélioration : les signes méningés ont complètement disparu, la malade redevient lucide, la température descend à 37,5.

Au dixième jour de l'évolution, l'apyrexie est totale.

L'évolution de la composition cyto-chimique du LCR est la suivante :

Au 5ème jour	585 éléments dont 70 % de lymphocytes Albumine : 1,14 g Glucose : 0,39 g Chlorures : 6,50 g
Au 10ème jour	Eléments : 185 Albumine : 0,78 g Chlorures : 6,50 g
Au 15ème jour	Eléments : 153 dont 80 % de lymphocytes et 20 % de polynucléaires Albumine : 0,60 g Chlorures : 7,30 g
Au 20ème jour	Eléments : 61 dont 90 % de lymphocytes Albumine : 0,34 g Glucose : 7 g

L'hypercytose diminue progressivement et sera presque normale un mois après le traitement. On a assisté dans l'évolution de l'affection à une formule à prédominance polynucléaire au début puis lymphocytaire dans la suite.

Le séro-diagnostic fait avec les souches standard de l'Institut Pasteur de Lyon a été négatif à deux reprises :

Le 3 mai : types I et IV b négatifs.

Le 16 mai : type IV b négatif.

La malade quitte le service le 7 juin 1963 après avoir reçu :

Pénicilline	20 millions d'unités I.V. pendant 22 jours.
Sulfamides	6 g I.V. pendant 4 jours.
Chloramphénicol	2 g I.V. pendant 4 jours.
Terramycine	1,5 g I.V. pendant 18 jours.

OBSERVATION N° 5

Mme R... Eglantine, 45 ans, entre dans le service le 25 avril 1964 adressée par la Clinique Mutualiste du Rhône, pour syndrome infectieux fébrile.

Le début de la maladie date du 20 avril par des céphalées et des vomissements avec température à 38°5.

Le 23 la température monte à 40°, accompagnée de frissons, de sueurs et d'abondants vomissements bilieux. Le soir la malade émet quelques selles diarrhéiques, alors qu'elle était constipée jusque là. C'est alors qu'elle est hospitalisée à la Clinique Mutualiste où elle a reçu du Chloramphénicol à raison de 1,5 g par jour pendant 3 jours.

À l'entrée, la malade est comateuse, déshydratée. Le teint est pâle, la langue, sèche, présente quelques plaques de muguet. La température est à 40°. La T.A. est à 17/5, le pouls dissocié à 88. L'abdomen est un peu douloureux, mais souple. Il n'y a pas de splénomégalie.

Devant le syndrome méningé on est amené à pratiquer aussitôt une P.L. qui montre un liquide hypertendu et trouble contenant :

848 éléments :	70 % de lymphocytes
	30 % de polynucléaires
Albumine	: 0,84 g
Glucose	: 0,21 g
Chlorures	: 7,42 g

Malgré le traitement antibiotique reçu pendant 3 jours par la malade, la culture du L.C.R. permet d'isoler et d'identifier *Listeria Monocytogènes*. Il s'agit du sérotype IV b (Pr. SEELIGER).

Le traitement est constitué de : Pénicilline 40 millions d'unités
Sulfamide 2 g
Chloramphénicol 3 g
Streptomycine 2 g

par voie générale. Localement on injecte 15 mg de Streptomycine. En outre, on administre 150 mg d'hémisuccinate d'Hydrocortisone, étant donné la gravité du tableau clinique.

D'après les résultats de l'antibiogramme on arrête la Pénicilline et la Solumédine. Le traitement ne paraît pas très efficace car la malade a présenté à plusieurs reprises de grands clochers thermiques à 40°. Les hémocultures pratiquées pendant l'accès thermique sont stériles. Les examens d'urines sont normaux.

Malgré les données de l'antibiogramme, on reprend la Pénicilline à la dose de 40 millions d'unités par jour en perfusions, ce qui permet d'obtenir une apyrexie totale.

Le 12 mai, au huitième jour de l'apyrexie, on stoppe les perfusions et les antibiotiques sont donnés par voie orale.

Par ailleurs la malade présente une abondante leucorrhée vaginale. Les investigations bactériologiques du prélèvement vaginal mettent en évidence *Candida Albicans* et *Trichomonas*. On fait un traitement local au Flagyl.

Le 25 mai, la malade quitte le service. Cinq jours sans traitement ont montré l'apyrexie définitive.

Au point de vue épidémiologique, la source de contagion n'est pas certaine. L'interrogatoire de la famille nous apprend que la malade avait été mordue, un mois auparavant, par un cobaye qu'elle élève. Les prélèvements bactériologiques pratiqués sur l'animal sont négatifs.

Le séro-diagnostic était négatif à deux reprises avec la souche isolée du L.C.R. de la malade, il fut par contre positif au 1/800 avec la souche standard IV b de l'Institut Pasteur de Lyon.

OBSERVATION N° 6

Il s'agit d'une femme de 58 ans, cultivatrice, sans antécédents pathologiques notables, hormis son éthylisme. Elle a été hospitalisée le 18 mai 1964 avec le diagnostic de méningite ourlienne.

La maladie a débuté huit jours auparavant par un malaise général, des courbatures, des frissons. La température était à 38°5.

Le 13 puis le 14 mai l'état fébrile persiste accompagné de céphalées, de douleurs à la mastication. Le médecin, appelé, constate une tuméfaction parotidienne bilatérale et ordonne des analgésiques et des applications chaudes.

L'état de la malade reste inchangé, et quand le médecin est rappelé le 18 mai, il se trouve devant une malade délirante, présentant des signes méningés. C'est ainsi que le diagnostic de méningite ourlienne est évoqué.

A son entrée, la patiente est obnubilée, agitée. Elle ne répond pas aux questions. La température est à 40°. Les membres supérieurs sont animés de mouvements carphologiques, stigmates d'éthylisme chronique. On note la raideur de la nuque à la flexion. Les signes de Kernig et de Brudzinski ne sont pas nets. Il n'y a pas de vomissements. Les réflexes ostéo-tendineux sont un peu vifs. Pas de déficit moteur. Il n'y a pas de splénomégalie. La T.A. est à 15/9, le pouls à 88.

L'auscultation cardiaque ne révèle pas de souffle mais les bruits du coeur sont sourds.

La ponction lombaire permet de retirer un liquide clair dont le résultat de la cytochimie se compose comme suit :

Eléments	: 500/mm ³ dont 70 % de P.N. 30 % de lymphocytes
Albumine	: 1,60 g
Sucre	: 0,57 g
Chlorures	: 6,78 g

La formule panachée du L.C.R. avec une glycorachie normale évoque l'étiologie listérienne, mais on est surpris par la discrétion de la réaction cellulaire alors que la maladie évolue sans antibiothérapie depuis huit jours.

Après avoir prélevé du sang pour les hémocultures, on installe une perfusion de Pénicilline 20 millions d'unités. En outre, on donne du Chloramphénicol à la dose de 2 g par jour par voie intra-musculaire.

Eléments biologiques : V.S. 25 mm à la première heure
55 mm à la deuxième heure

N.F. : G.R. 4.480.000

G.B. 14.000 dont 79 % de polynucléaires
7 % de lymphocytes
14 % de monocytes.

L'azotémie et la glycémie sont normales. Il y a 1,6 g d'albumine dans les urines, mais pas de sucre.

Le séro-diagnostic avec l'antigène ourlien est négatif. Le germe est rapidement identifié comme étant *Listéria Monocytogènes*. Il s'agit du sérotype I (Pr SEELIGER).

L'antibiogramme révèle une sensibilité à la streptomycine, érythromycine, terramycine, chloramphénicol et pénicilline. Le germe est résistant aux sulfamides en particulier Adiazine et Sultirène.

L'adjonction de corticoïdes par voie générale et de streptomycine intrarachidienne à la dose de 50 mg de sulfate de streptomycine n'empêche pas l'aggravation de la maladie. En effet, le lendemain de l'hospitalisation la malade a présenté un delirium tremens typique ayant nécessité l'administration d'un cocktail vitaminique B, de Largactil et de Gardénal. Malgré le traitement de fond polyvalent, complété par des médications symptomatiques la malade sombre dans un coma profond et meurt le 22 mai.

Les séro-diagnostic faits avec la souche isolée du L.C.R. sont négatifs.

PROTOCOLE D'AUTOPSIE (Dr TOMMASI)

1) Foie : il présentait une assez importante stéatose à prédominance centro-lobulaire avec une distension des veines centro-lobulaires, mais les espaces portes sont normaux, sans aucune fibrose ni aucune infiltration inflammatoire granulomateuse.

2) Sur le rein, on note un épaississement assez important de la capsule fibreuse qui renferme des lésions dystrophiques, artério-scléreuses assez prononcées. Le parenchyme rénal lui-même renferme les mêmes lésions artériolaires, mais à un degré moindre, sans modifications notables des glomérules des tubes (qui sont atteints par

l'autolyse cadavérique) ainsi que du tissu interstitiel.

3) Cerveau : (Dr TOMMASI).

Extérieurement, il s'agit d'un cerveau congestif qui présente une turgescence veineuse diffuse, sans thrombose visible ou palpable ; il existe macroscopiquement un EXSUDAT MENINGE relativement discret, qui prédomine sous l'arachnoïde de la convexité, épargnant les méninges de base.

Par ailleurs, on note une atrophie corticale des régions antérieures du cerveau (probablement en rapport avec l'âge ou l'éthylisme). Le polygone de WILLIS et la vascularisation générale sont normales ; il n'y a aucun engagement visible.

Les coupes vertico-frontales confirment la discrète atrophie corticale antérieure, sans systématisation précise. Le cerveau et sa substance blanche ne sont pas très oedémateux, mais il existe un écrasement ventriculaire assez prononcé (collapsus ?).

4) Le coeur examiné après fixation formolée globale, montre une hypertrophie globale modérée, mais ses coupes ne mettent en évidence de façon certaine aucun aspect d'infarctus récent ou ancien ; tout au plus existe-t-il dans le septum interventriculaire une petite zone grisâtre suspecte, que l'on prélève pour contrôle histologique.

OBSERVATION N° 7

B... Claude, 46 ans, boulanger, habitant la région lyonnaise.

Depuis une semaine, il ressentait un malaise général, un peu de courbature et des céphalées surtout le soir, mais continuait de vaquer à ses occupations.

Le 9 juin 1964 il s'alite accusant des céphalées qui augmentent progressivement d'intensité. La température est à 39°. Cet état ne se modifie pas et le médecin appelé constate d'abondants vomissements spontanés et une raideur de nuque. Le diagnostic de méningite est posé et le malade est hospitalisé le même jour à la Clinique des Maladies Infectieuses.

On ne retient rien de particulier de ses antécédents, à part l'existence d'une hernie inguinale bilatérale. Sa profession ne retient pas l'attention.

A l'examen, l'état général n'est pas très altéré, malgré la notion de l'abondance des vomissements. On note des tâches de dépigmentation de la face. Il n'y a pas d'étranglement herniaire. Le malade qui est conscient se plaint de céphalées violentes. La langue est saburrale, l'haleine dégage une odeur d'acétone.

Le syndrome méningé est manifeste. Tous les réflexes ostéo-tendineux sont présents sans signe déficitaire. Il n'y a pas de signe de Babinski. A noter l'existence d'un pouls dicrote sans autre signe de salmonellose, ni diarrhée, ni "tuphos". Le reste de l'examen somatique est normal. La radiographie pulmonaire et le F.O. sont sans anomalie. La cuti est faiblement positive.

La P.L. ramène un L.C.R. légèrement trouble, hypertendu, il contient :

1 300 éléments dont : 38 % de polynucléaires
50 % de lymphocytes
10 % de monocytes
2 % de cellules endothéliales

Albumine : 0,60 g

Glucose : 0,48 g

Chlorures : 6,70 g

La V.S. est à 25 mm à la première heure

45 mm à la deuxième heure

Dans le sang, les hématies sont à 4 180 000 ; il existe une leucytose à 10 400 éléments dont 83 % de polynucléaires

15 % de lymphocytes

2 % de monocytes

Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni albumine, présence de traces d'acétone.

Etant donné la formule panachée du L.C.R. et une glycorachie normale, le diagnostic d'une méningite à *Listéria Monocytogénès* est envisagé et on entreprend un traitement antibiotique polyvalent associé à une rééquilibration liquidienne, sans attendre la confirmation bactériologique.

On soumet le malade à une perfusion veineuse de 2 500 cm³ de sérum glucosé à 5 % contenant 40 millions d'unités de Pénicilline et 5 g de Solumédine, 3 g de Solnicol (hémisuccinate de Chloramphénicol). Sous l'influence de ce traitement, la température devient normale en une semaine.

Le 15 juin, les examens bactériologiques confirment le diagnostic de méningite à *Listéria*.

Le germe isolé du L.C.R. sera identifié au sérotype IV b (Pr SEELIGER). D'après l'antibiogramme il est résistant aux sulfamides. On supprime la Solumédine et l'on adjoint à la Pénicilline et Chloramphénicol 2 g de streptomycine par voie intramusculaire.

L'interrogatoire est repris, orienté sur la source de contagé. Il nous apprend que le malade possède un élevage de lapins. Un de ces animaux est envoyé au Laboratoire Bactériologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (Pr COTTEREAU) qui n'isole pas de *Listéria Monocytogénès* des organes du lapin.

Si l'état du malade s'améliore rapidement au point de vue thermique et biologique par contre le tableau clinique est assombri par l'installation brutale d'une paralysie du moteur oculaire externe gauche (VI) réalisant un strabisme convergent et de la diplopie. Cette paralysie du VI est suivie vingt-quatre heures plus tard d'une rétention urinaire qui nécessitera des sondages réguliers.

Le toucher rectal, les examens de l'appareil urinaire sont négatifs. Le fond d'oeil est normal.

Le 25 juin le malade est complètement apyrétique. Les troubles sphinctériens ont disparu et la paralysie du VI est en voie de régression. On remplace l'antibiothérapie par perfusion par une médication antibiotique per os.

L'E.E.G. pratiqué ce jour montre des signes de légère souffrance diencéphalique prédominante à gauche.

Au début du mois d'août le malade sort du service. Il ne présente pas de strabisme.

Le bilan biologique est normal. La V.S. est à 12 mm à la première heure. La numération formule montre 4 500 000 G.R.

4 200 G.B. dont 76 % de P.N.

16 % de lymphocytes

6 % de monocytes

2 % d'éosinophiles.

Le L.C.R. est clair, il renferme 45 éléments dont 90 % de lymphocytes et 10 % de monocytes. L'albuminorachie est à 0,71 g. Le taux de glucose est à 0,60 %, les chlorures à 7,10 g. Les cultures du L.C.R. sont négatives.

Le tracé E.E.G. de contrôle est amélioré, on ne retrouve plus de perturbations au niveau de l'hémisphère gauche.

Le séro-diagnostic fait avec la souche isolée du L.C.R. fut négatif ainsi que le séro-diagnostic avec les souches standard de l'Institut Pasteur de Lyon.

OBSERVATION N° 8

Madame A... Charlotte âgée de 25 ans, sans profession, est adressée au service le 27 juillet 1964.

Cette jeune femme indemne de tout passé pathologique saillant présente un syndrome méningé apparu brutalement vingt-quatre heures plus tôt.

La température est à 38°5. Des calmants donnés par le médecin traitant six heures avant l'hospitalisation ont amené une sédation des céphalées qui étaient violentes.

La malade ne se plaint ni de photophobie, ni de vomissements.

À l'examen : l'état général est encore bien conservé. L'inventaire soigneux des différents appareils ne met en évidence aucun élément pathologique. L'attention est retenue par la raideur de la nuque et le signe de Kernig. La malade est parfaitement consciente. L'examen neurologique ne montre pas de déficit moteur. Les réflexes ostéo-tendineux sont obtenus.

La ponction lombaire ramène un liquide légèrement trouble. La manoeuvre de Queckenstedt ne montre pas de blocage. La composition du liquide montre :

1 700 éléments dont : 66 % de polynucléaires
34 % de lymphocytes
quelques cellules endothéliales
0,52 g d'albumine
0,64 g de glucose
7,13 g de chlorures.

En attendant le résultat de la culture du L.C.R. on institue un traitement symptomatique.

Les autres investigations biologiques et radiologiques sont pauvres de renseignements :

- Vitesse de sédimentation globulaire : 6 mm à la première heure
12 mm à la deuxième heure
- La cuti est négative
- Numération formule : G.R. 4 390 000
G.B. 7 600 dont 74 % de polynucléaires
neutrophiles

3 % d'éosino
6 % de monocytes
15 % de lympho

- Urines : pas d'éléments anormaux
- Sang : urée 0,30 g
glycémie 0,94 g
- La radiographie pulmonaire est normale.

Le lendemain la deuxième ponction lombaire donne issue à un liquide clair qui ne montre plus que 280 éléments blancs avec prédominance lymphocytaire (70 % de lymphocytes et 20 % de monocytes) évoquant une méningite à liquide clair d'origine virale ou une méningite tuberculeuse, mais les antécédents et le tableau clinique ne plaident pas en faveur de cette dernière étiologie.

La recherche des virus dans les selles, pratiquées dans l'hypothèse d'une méningite virale sera négative.

La culture du L.C.R. ayant isolé une *Listéria Monocytogènes*, la malade est mise à une antibiothérapie massive associant :

Pénicilline	40 millions d'unités
Solumédine	5 g en perfusions veineuses
Streptomycine	2 g
Chloramphénicol	3 g par voie intra-musculaire

L'apyrexie sera obtenue en 8 jours, mais très rapidement l'effet du traitement se fait sentir au niveau des oreilles par des bourdonnements et une hypoacousie gauche. On décide d'arrêter la streptomycine. La malade n'a reçu au total que 6 g de cet antibiotique.

L'examen O.R.L. (Docteur REBATTU) montre des tympans normaux. L'audiogramme est normal.

Le 31 juillet survient une hématurie isolée conduisant cette fois à la suppression des sulfamides.

Les tests de coagulation ne montrent aucun trouble :

Compte d'Addis : 400 000 hématies/'
41 000 leucocytes/'

Urée : 0,30 g

L'examen de l'appareil urinaire est négatif. La palpation des hypochondres ne révèle pas de masse ayant le contact lombaire. L'U.I.V. ne montre pas d'image anormale.

Le 17 août le compte d'Addis est normal. Par ailleurs les deux ponctions lombaires de contrôle étaient sans caractère pathologique et les cultures du L.C.R. sont stériles.

La malade qui garde une hypoacousie gauche sort complètement guérie le 20 août 1964.

Il s'agit de *Listéria Monocytogénès* de type IV b. L'identification a été faite par le Professeur SEELIGER.

Le séro-diagnostic fait à partir de la souche isolée du L.C.R. est négatif à deux reprises.

Le séro-diagnostic de l'Institut Pasteur de Lyon avec les souches standards est faiblement positif avec le type I.

OBSERVATION N° 9

CH... Louis, 35 ans, technicien, domicilié à St Clair de la Tour (Isère).

Pas d'antécédent pathologique notable.

A partir du 19 octobre 1964, le malade présente un syndrome infectieux d'allure pseudo-grippal : malaise général, courbatures, quelques céphalées, fièvre à 38°, 39° sans angine. Le malade reçoit une thérapeutique à base de pénicilline.

Mais dans la journée du 25 octobre, le tableau s'aggrave brusquement : hyperthermie à 40° avec frissons, céphalées atroces, vomissements abondants, et à l'examen un syndrome méningé évident qui motive l'hospitalisation dans la soirée.

A l'entrée : T° à 40°,

troubles importants de la conscience avec obnubilation profonde, entrecoupée de phases d'agitation avec délire, syndrome méningé intense,

A la P.L. : L.C.R. hypertendu discrètement trouble (après F.O. normal)

900 EB/mm³ 17 % Polynucléaires

83 % Lymphocytes

Alb = 0,89 - S = 0,30 - Cl = 6,20 g.

Le diagnostic hésite entre méningite purulente "abatardie" par le traitement antibiotique préalable ou méningite lymphocytaire. Dans le doute, et après ensemencement du L.C.R., le malade est mis en perfusion d'antibiotiques (Pénicilline 20 millions - Sulfamides 8 g - Solnicol 3 g).

Le lendemain : L.C.R. : 430 EB/mm³

polynucléaires non altérés 42 %

lymphocytes 28 %

cellules mononucléées 30 %

S = 0,35 - Alb = 1,30 g - Cl = 6,91 g.

A l'examen bactériologique :

- pas de germes à l'examen direct,

- mais à la culture isolement de *Listéria Monocytogènes* sensible à de nombreux antibiotiques, mais résistant aux sulfamides. Souche en cours de typage.

NF : GR = 4 820 000

GB = 12 800 dont 77 % de PN et 23 % de LM

Evolution :

D'après les résultats de l'antibiogramme, les sulfamides furent remplacés par la Streptomycine et, en raison de la gravité de la scène clinique, de l'hemisuccinate d'hydrocortisone fut ajouté aux antibiotiques.

L'évolution immédiate inspira les plus vives inquiétudes :

- aggravation des troubles psychiques (confusion, délire)
- apparition d'une paralysie du VI gauche
- persistance de phénomènes infectieux sévères.

A partir du 5ème jour, se dessine une franche amélioration :

- chute thermique progressive
- récupération d'une conscience normale
- regression de la paralysie du VI gauche qui disparaît totalement

le 15ème jour

- normalisation du L.C.R. et du tracé E.E.G.

Le malade sort guéri du service le 24 novembre.

A signaler :

1) que 3 séro-diagnostics successifs, pratiqués d'une part sur la souche isolée du L.C.R. et d'autre part sur les souches standards I et IV b de l'Institut Pasteur de Lyon, furent négatifs.

2) qu'aucun mode de contamination, notamment animale, ne put être mis en évidence.

ETUDE CLINIQUE

Les infections à *Listéria Monocytogènes* réalisent en pathologie humaine deux grands tableaux cliniques où prédomine l'atteinte du système nerveux (33 % des cas pour SEELIGER).

I - La forme cérébro-méningée se traduit par un tableau de méningite ou de méningo-encéphalite ; c'est la manifestation la plus typique de l'infection listérienne chez l'adulte et le grand enfant, telle que nous l'avons observé dans nos cas.

a) Le début de la Maladie est variable :

- tantôt brutal, les troubles cliniques s'installant en moins de 48 heures (observations 5 et 8) et réalisant parfois même une forme comateuse d'emblée (observation n° 2)

- tantôt progressif, et ce mode de début nous a paru plus fréquent qu'il n'est classique de le dire. C'est ainsi qu'à l'interrogatoire de nos malades, nous avons pu retrouver :

- . un épisode infectieux d'allure grippale avec courbatures, malaise général, céphalées, élévation thermique et précédant de quelques jours l'éclosion des signes méningés proprement dits dans 3 observations (1, 7, 9)

- . un épisode fébrile rhinopharyngé avec dysphagie dans 1 observation (n° 4)

- . plus particulier fut le cas n° 6 où l'atteinte méningée fut précédée pendant 8 jours par un état fébrile aux parotides bilatérales évoquant les oreillons (la malade fut d'ailleurs adressée dans le service avec le diagnostic de méningite ourlienne probable). Cette forme a été décrite par les auteurs Russes, SLETNEWNA et STISKOWA, sous le nom de forme oculo-glandulaire.

b) Mais, quelque soit le mode de début, la Période d'état réalise le tableau clinique habituel de toute méningite purulente : céphalées diffuses et importantes, vomissements, hyperthermie conduisant à la découverte d'une raideur méningée toujours diffuse et intense.

Il convient cependant d'insister d'emblée sur le caractère de gravité que revêt ce syndrome méningé, comme nous avons pu le vérifier dans 8 de nos observations, et qui, en matière d'infection listérienne, traduit plus une méningo-encéphalite, qu'une méningite simple. Cette gravité est attestée par :

1°) l'intensité du syndrome infectieux : fièvre élevée et persistante, tachycardie, altération de l'état général, troubles digestifs importants (vomissements, diarrhée) pouvant entraîner un état de déshydratation aiguë (observation n° 2)

2°) par l'intensité des troubles de la conscience, allant du coma complet (observation 1 et 2) à l'obnubilation plus ou moins profonde avec agitation et délire (obs. n° 3-5-6-9)

3°) par la survenue de troubles neurologiques :

- convulsions généralisées ou localisées, pouvant réaliser un véritable état de mal convulsif (obs. n° 2)
- atteintes motrices, déficitaires au niveau des membres ou des nerfs crâniens : 2 de nos malades (obs. n° 7 et 9) présentèrent en cours d'évolution une paralysie transitoire du VI gauche avec diplopie et strabisme interne.

4°) par des perturbations plus ou moins importantes du tracé E.E.G. Néanmoins, en dehors du caractère de gravité, rien dans cette scène clinique ne permet de soupçonner l'étiologie listérienne.

Certains auteurs (REISS) ont signalé la survenue possible de manifestations cutanées :

- rarement très évocatrices : éruption maculo-papuleuse, voire une ou deux pustulettes (dont l'ensemencement permettra l'isolement de *Listéria Monocytogénès*)
- le plus souvent, simple rash cutané ou éruption de type miliaire qui, précédant le tableau méningé, revêt une certaine valeur séméiologique.

Dans nos observations 1 et 2 où fut mentionnée une éruption, il s'agissait d'un rash scarlatiniforme, apparu secondairement dans l'évolution, et attribuable sans doute à la thérapeutique (sulfamides ou pénicilline).

Exceptionnellement, l'examen du F.O. peut montrer l'existence de nodules infectieux (observation de A. BERTOYE non encore publiée).

Quant à la numération formule sanguine, elle ne relève pas la monocytose que l'on attendrait par analogie avec les faits constatés dans la Maladie expérimentale (et peut-être dans certaines formes angineuses avec mononucléose sanguine). La monocytose sanguine a été exceptionnellement signalée au cours des méningites listériennes de l'adulte, elle ne fut jamais pour nous un élément d'orientation car, dans tous les cas, l'hémogramme montrait une leucocytose à polynucléose.

La ponction lombaire retire habituellement un liquide louche ou purulent, avec une réaction cellulaire de taux variable, allant de quelques centaines à quelques milliers d'éléments par mm³ mais, fait important sur lequel nous reviendrons au chapitre diagnostic, la formule est souvent mixte, "panachée", montrant un pourcentage notable de cellules mononuclées qui peuvent même être prédominants sur les polynucléaires.

Si l'albuminorachie est augmentée à des taux variables comme dans toute méningite purulente, par contre la glycorachie (et compte-tenu de la glycémie) peut être assez souvent à un taux normal voire même augmentée (rôle de l'encéphalite associée ?).

Exceptionnellement, le L.C.R. est xanthochronique, pouvant alors évoquer un accident vasculaire cérébral (RAVAULT et COLL. 65).

Enfin la ponction lombaire peut retirer un liquide céphalo-rachidien apparemment clair ou discrètement trouble, à formule lymphocytaire prédominante, évoquant à priori plus une méningite aiguë "virale", qu'une méningite purulente. ECK (22) en 1956 a décrit six cas d'encéphalite listérienne avec liquide céphalo-rachidien clair, BENAZET et SOHIER (8) en 1958 rapportaient un cas semblable.

Malgré sa relative rareté, il faut cependant insister sur ce fait, en raison des conséquences diagnostiques et thérapeutiques :

- en effet, devant un L.C.R. clair, on a trop tendance à ne pas pratiquer d'examen bactériologique et à priver le malade d'une thérapeutique antibiotique précoce. Notre observation n° 8 est particulièrement démonstrative à cet égard :

- A l'entrée dans le service à 22 h : L.C.R. discrètement "louche" contenant 700 EB dont 66 % de polynucléaires et 34 % de lymphocytes. A = 0,52, S = 0,64, CL = 7,13 g. Devant la brutalité du début, le bon état général, on pense à une méningite aiguë aseptique, et l'on s'abstient de thérapeutique. Par prudence un examen bactériologique est demandé.

Le lendemain à 9 h et en l'absence de toute thérapeutique antibiotique, le L.C.R. est clair, ne comprenant plus que 280 EB à prédominance lymphocytaire. Le diagnostic de méningite aiguë "virale" semblait donc se confirmer, mais le laboratoire isola rapidement dans les deux échantillons de L.C.R. *Listéria Monocytogènes*.

On ne saurait donc qu'insister sur la nécessité absolue d'ensemencer systématiquement tout L.C.R. macroscopiquement peu perturbé.

b) Evolution : si les méningites à *Listéria Monocytogènes* de l'adulte n'ont pas le même pronostic redoutable que les listérioses nodulaires disséminées du nourrisson il n'en reste pas moins que leur évolution reste grave avec, malgré l'antibiothérapie, une mortalité d'environ 40 % suivant les dernières statistiques publiées, ce qui en fait l'une des plus graves des méningites aiguës bactériennes de l'adulte.

Trois de nos malades sont décédés :

- obs. n° 1 : décès le 18ème jour dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë irréductible avec coma.
- obs. n° 2 : décès le 17ème jour dans le coma avec défaillance cardiaque après une phase d'amélioration passagère.
- obs. n° 6 : décès le 5ème jour dans un état de mal convulsif, avec troubles respiratoires,

malgré la réanimation respiratoire (trachéotomie + ventilation assistée).

Les six autres malades ont guéri sans séquelles, mais celles-ci sont possibles, notamment dans les cas ayant eu une atteinte encéphalitique prédominante : strabisme, troubles du langage, syndrome parkinsonien, ptosis.

II - Les formes Septicémiques

L'expression la plus typique et la plus caractéristique mais malheureusement aussi la plus grave est la Listériose nodulaire disséminée, apanage du nouveau-né, et qui jusqu'à présent n'a encore jamais été décrite chez l'adulte.

Néanmoins chez l'adulte quelques observations ont été publiées de forme septicémique à début brutal, suivi d'un syndrome infectieux, aigu, sévère avec atteinte profonde de l'état général, d'allure typhoïdique et pouvant déterminer des localisations viscérales pleuro-pulmonaires (SEDALLIAN, BERTOYE et CARRAZ 1949) (72) ou endocarditiques (THIVOLET et COLL. en 1958) (79) - (BRECHT et OESTERLE en 1962) (12).

Chez le nouveau-né, l'infection Listérienne réalise, le plus souvent, le tableau dramatique et hautement évocateur de la Listériose nodulaire disséminée ou "granulomatis infantiseptica" de Burns. Si la méningite existe dans cette forme de pronostic redoutable, elle n'est alors qu'un épiphénomène au cours d'une septicémie néo-natale à localisations multiples.

Dans les heures qui suivent la naissance, le nouveau-né devient cyanosé, hypotonique, hypothermique, en état de détresse respiratoire. Sur ce fond peuvent se greffer quelques signes évocateurs de la maladie, essentiellement des manifestations cutanées à type de purpura, d'éruption maculo-papuleuse ou de pustules où l'on recherchera *Listeria Monocytogènes* ; beaucoup plus rarement un ictère, ou des manifestations radiologiques pulmonaires (obs. de JEUNE et COLL. non encore publiée).

Mais le début peut être plus tardif, après un intervalle libre de 3 à 4 jours, l'infection réalisant alors un tableau de méningo-encéphalite, de pronostic plus favorable que la forme disséminée, mais guérissant malheureusement trop souvent au prix de séquelles plus ou moins sévères : hydrocéphalie, parkinsonisme, encéphalopathie chronique avec retard psycho-moteur, comitialité (LELONG).

C'est en recherchant le mode de contamination du nouveau-né que les travaux modernes se sont attachés à dépister.

III - Les formes atypiques, frustes ou inapparentes de l'infection, le plus souvent isolées mais parfois associées à une atteinte méningée et observées aussi bien chez l'enfant que l'adulte, quoique plus fréquemment chez ce dernier.

C'est ainsi qu'ont été décrites :

A/ Des atteintes localisées cutané-muqueuses, généralement consécutives à des inoculations accidentelles et pouvant réaliser, isolées ou associées, diverses formes colligées dans la monographie de SEELIGER :

1) conjonctivite purulente par inoculation accidentelle chez un laborantin : cas rapporté par ANTON (2) qui en a d'ailleurs déduit un test diagnostique par inoculation des produits pathologiques à la cornée du cobaye ou du lapin.

2) forme oculo-glandulaire notamment rapportée par les auteurs soviétiques, associant une conjonctivite et une tuméfaction des glandes parotides et sous-maxillaires (rappelons que dans notre observation 6, la méningite fut précédée pendant quelques jours par une parotide bilatérale mais sans conjonctivite).

3) forme cervico-glandulaire isolée, atteignant les ganglions lymphatiques cervicaux et sous-maxillaires, simulant des adénites tuberculeuses ou une forme ganglionnaire de tularémie.

4) forme cutanée réalisant un exanthème papuleux ou pustuleux fébrile (NOVAK en Tchécoslovaquie, KALKOFF en Allemagne) avec isolement de L.M. dans les pustules cutanées.

5) forme génitale avec urétrite chronique (WENCKEBACH en Argentine) probablement par contamination vénérienne.

La liste de ces formes cliniques n'est d'ailleurs pas close et comme le remarque SEELIGER : "De même que la Brucellose, l'infection Listérienne est extrêmement polysymptomatique".

B/ Une de ces formes mérite une place particulière en raison des discussions qu'elle a soulevées : c'est la forme pharyngée ou angineuse avec adénopathies cervicales et mononucléose sanguine, évoquant la mononucléose infectieuse ou la toxoplasmose ganglionnaire acquise.

En effet, chez certains malades atteints de mononucléose infectieuse, cliniquement évidente et à réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSHON positive, le sérum sanguin agglutine parfois Listéria Monocytogénès (46 % de convalescents de mononucléose infectieuse pour PONS et JULIANELLE) à des taux de 1/125 à 1/500. On a donc rapproché ces faits de la mononucléose expérimentale des rongeurs inoculés avec Listéria Monocytogénès et ainsi l'on a pu considérer la listériose comme une étiologie possible de certaines mononucléoses infectieuses à réaction de PAUL et BUNNEL négative. En revanche NYFELDT montre (1957) que le sérum des malades chez qui on a isolé une souche de Listéria, agglutine cette souche à des taux pouvant atteindre 1/3 200, ce qui signerait la responsabilité du germe dans les manifestations cliniques.

Si elles prêtaient à discussion il y a quelques années (LAPEYSSONIE 43) l'accord paraît unanime aujourd'hui pour retirer du cadre de la mononucléose infectieuse ces formes de l'infection à *Listéria Monocytogénès* (SOHIER et BENAZET in thèse de BENAZET, réf. 7).

C/ Surtout il convient d'insister sur la listériose de la femme enceinte : elle se manifeste sous la forme d'un épisode grippal banal, d'une cystite, d'une pyélite ou d'une infection vaginale sans caractère particulier.

D/ Cependant ces formes latentes ou torpides de listériose des voies génitales ne semblent pas l'apanage de la femme. En effet, récemment (1962) TOAFF, KROCHIK et COLL. (81) sur 60 sujets de sexe masculin examinés ont isolé trois fois *Listéria Monocytogénès* (dans l'un des cas le foyer était testiculaire).

Pour ces auteurs, "la dyspermie quantitative et qualitative pourrait être rattachée à une listériose chronique méconnue... La listériose pouvant ainsi intervenir à deux niveaux pour expliquer certains avortements et nombre de stérilités étonnantes".

ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Etant donné le polymorphisme clinique que nous venons de décrire, *Listéria Monocytogènes* peut être mis en évidence dans de nombreux prélèvements :

- sang
- liquide céphalorachidien
- liquide amniotique ou enveloppes foetales, méconium, lochies, mucus vaginal
- différents organes (foie, rate, ganglions).

L'identification de *Listéria* ne pose pas de problèmes particuliers quand on a déjà rencontré cette bactérie et quand on sait qu'elle peut être le germe responsable d'une méningite purulente de l'adulte ou de l'enfant.

Toutefois, un bactériologiste non averti pourra facilement confondre *Listéria* avec un entérocoque ou une corynébactérie du genre *Cutis* commune, en prenant le germe qu'il aura découvert pour un saprophyte banal et privant ainsi la conduite du traitement de l'aide de l'antibiogramme.

Nous exposerons ici la méthode d'identification rapide de *Listéria Monocytogènes* adoptée au laboratoire pour l'isolement des cas rapportés dans ce travail, sans entrer dans l'étude théorique complète de cette bactérie et les problèmes de diagnostic différentiel avec les germes rares qui ne se posent pas en pratique hospitalière.

A. Examen du liquide céphalorachidien

Malgré un soin attentif à rechercher les germes responsables, il n'a jamais été possible dans nos cas d'affirmer sur un examen direct la présence de bacilles courts, fins, gardant le Gram, à disposition intra et extracellulaire. Que l'examen direct ait montré ou non des bacilles on ensemence avec le liquide céphalorachidien :

2 tubes de gélose au sang frais

1 tube de bouillon anaérobie au thiomalate de sodium

que l'on conserve à l'étuve à 37° en même temps que des bouillons d'hémoculture aérobie et anaérobie pratiquées systématiquement avec le sang du malade.

B. Isolement du germe

Listéria Monocytogènes pousse très facilement en vingt-quatre heures sur les milieux ensemencés avec le liquide céphalorachidien et dans les hémocultures.

L'examen entre lame et lamelle de l'eau de condensation dans les tubes de gélose au sang montre des bâtonnets courts, coccobacillaires dans les cultures jeunes et bien isolés les uns des autres.

Cet aspect est différent de la disposition des entérocoques qui se groupent en courtes chaînettes, des pneumocoques qui sont accolés deux à deux (diplocoques) et des corynébactéries cutis commune qui poussent agglomérés en palissades. Par ailleurs ces germes sont immobiles tandis que les souches de L.M. sont mobiles. Cette mobilité diffère de celle des bactéries péritriches (possédant plusieurs flagelles : salmonellas, colis) qui est rectiligne. L.M. le plus souvent monotriche, avec un seul flagelle polaire, est animé de mouvement rotatif. Cette mobilité est plus marquée à la température de la pièce (20° C).

Après coloration de Gram, l'étalement sur lame montre des bacilles fins, aux extrémités arrondies, de dimensions assez régulières 0,5/1,5 micron, non encapsulés, Gram positifs, mais se laissant décolorer après culture de 2 à 5 jours. Leur répartition sur le champ microscopique n'a rien de caractéristique : ni groupement en diplocoques, ni courtes chaînettes, ni palissades. Ces caractères morphologiques du germe nous semblent les meilleurs éléments du diagnostic de L.M. mais doivent être confirmés par le repiquage sur un certain nombre de milieux déterminés.

Aussitôt le germe responsable isolé, on pratique immédiatement un antibiogramme sur plaque de gélose ordinaire ou gélose au sang et sur milieu spécial pour résistance aux sulfamides (gélose enrichie en sang de cheval hémolysé) dont la richesse en facteurs de croissance convient aux germes les plus exigeants.

C. Identification du germe

1° Caractères cultureux

- Sur milieux solides, en particulier sur plaque de gélose à 5 % au sang frais de cheval, *Listéria Monocytogénès* donne en vingt-quatre heures des colonies fines entourées d'un halo d'hémolyse de 1 à 2 mm de diamètre.

- Sur milieux liquides, eau peptonée ou bouillon ordinaire, *Listéria* pousse en 1 à 2 jours en donnant un trouble homogène et un léger dépôt au fond du tube qui disparaît par simple agitation.

2° Caractères biochimiques

a) Fermentation des sucres :

Listéria Monocytogénès fermente sans production de gaz : glucose, lévulose, maltose, dextrose, salicine, esculine ; le saccharose au bout de plusieurs jours.

Ne sont pas fermentés : galactose, arabinose, raffinose, inuline, mannitol.

Le lactose n'est fermenté qu'à la concentration de 10 % et au bout de plusieurs jours.

b) *Listéria* n'a pas de pouvoir protéolytique sur le sérum coagulé, ne libère ni indol ni H_2S et ne secrète pas d'uréase.

c) Le noircissement de la gélose à l'esculine qui survient en moins de douze heures est un très bon test permettant d'éliminer les corynébactéries saprophytes, *Erysipélothrix Rhusiopathiae* et autres germes qu'on oppose classiquement à *Listéria Monocytogènes*.

SOHIER en 1948 a insisté sur la valeur du noircissement de ce milieu (réf. 78). Il reste à éliminer l'entérocoque qui noircit également la gélose à l'esculine. Ce dernier pousse à 42°, fermente le mannitol et fait virer le milieu à l'azide de sodium de HAJNA PERRY ce qui le différencie de *Listéria* qui ne fermente pas le mannitol et ne pousse pratiquement pas sur le milieu d'HAJNA (voir tableau n° 1).

Tableau n° 1. Quelques caractères distinctifs entre *Listéria Monocytogènes*, *Erysipélothrix Rhusiopathiae* et Entérocoque

	Noircissement de la gélose à l'esculine	Fermentation du mannitol	Virement du milieu de HAJNA PERRY
<i>Listéria Monocytog.</i>	+	-	-
<i>Erysipélothrix Rhus.</i>	-	-	-
Entérocoque	+	+	+

3° L'inoculation à l'animal : peut permettre un diagnostic rétrospectif du germe dans les cas douteux.

On peut reproduire la maladie chez la souris ou le cobaye par l'injection de culture par voie intrapéritonéale. Elle provoque très rapidement une réaction générale, avec monocytose sanguine. La mort survient en 3 à 5 jours. A l'autopsie, on observe des lésions de septico-pyohémie : foie, rate, poumons, reins sont le siège de micro-abcès riches en *Listéria*.

Le test d'ANTON (1934) consiste en instillation d'une goutte de culture dans le cul de sac conjonctival d'un lapin ou d'un cobaye, ce qui entraîne une kérato-conjonctivite

purulente où pullulent les germes. Ces lésions guérissent spontanément en laissant une opacification de la cornée.

D. Constitution antigénique

Les études faites sur les constituants antigéniques du corps bactérien (antigène somatique 0) et des cils (antigène flagellaire H) ont permis de distinguer quatre types essentiels (PATERSON, GRIFFIN et ROBBINS).

Dans cette classification prennent place les 25 souches isolées jusqu'à présent.

Les antigènes somatiques 0 sont désignés par les chiffres I, II, III, IV, V.

Les quatre antigènes flagellaires sont connus sous les lettres A, B, C, D.

Les antigènes III et B représentent les antigènes d'espèce, les autres sont les antigènes de type.

Le type 1 réunit les antigènes I, II, III, A, B

Le type 2 réunit les antigènes I, II, III, B, D

Le type 3 réunit les antigènes II, III, IV, A, B

Le type 4 réunit les antigènes III, IV, A, B, C

Ce dernier type comprend les sous-groupes a et b.

Les sérotypes 1 et 4 sont les plus souvent rencontrés en pathologie humaine.

Récemment R. SOHIER a réussi à isoler une 26ème souche (L 26) aux propriétés biochimiques, antigéniques et culturales en tout point semblables aux précédentes, mais à la virulence presque nulle vis-à-vis des animaux de laboratoire.

Le pouvoir antigène de *Listéria Monocytogènes* est très variable : relativement élevé s'il s'agit des antigènes flagellaires avec lesquels le sérum préparé chez le lapin peut atteindre un taux de 1/50 000, très faible pour les antigènes somatiques (1/1 000) ; dans les conditions naturelles de la maladie ces taux sont d'un ordre considérablement moins élevés (1/80 à 1/240). Ces antigènes présentent certaines parentés souvent gênantes avec les entérocoques, staphylocoques dorés et les streptocoques.

Les méthodes de typage, extrêmement délicates, ne sont, actuellement, que du ressort de certains laboratoires bien spécialisés.

C'est ainsi que sur nos 8 souches, 6 ont été typées (5 sérotypes IV, 1 sérotype I) à L'Institut d'Hygiène de l'Université de Bonn par les soins du Pr SEELIGER.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique des listérioses, plus récente, a contribué à en faire une entité certaine, les lésions humaines et animales étant sensiblement identiques. Les lésions histologiques viscérales des listérioses sont surtout connues depuis les travaux allemands de REISS et POTEL (62), en 1951, qui les ont décrites, tandis que SEELIGER en prouvait l'origine bactériologique.

En France, LAUMONNIER et coll. (44) ont récemment publié les résultats de huit autopsies sur des malades atteints de listériose. Leurs conclusions sont en tous points comparables à celles de l'Ecole allemande.

MACROSCOPIQUEMENT

L'atteinte nerveuse est constante. Elle frappe inégalement la leptoméninge, le tissu nerveux et le système ventriculaire. Selon la prédominance de l'une ou l'autre de ces localisations il s'agira de méningite ou de méningo-encéphalite. La localisation nerveuse peut être isolée ou associée à des lésions viscérales, tous les tissus pouvant être intéressés avec une prédominance particulière pour le foie et les surrénales.

Macroscopiquement, les lésions sont constituées par des nodules blancs grisâtres ou jaunes, arrondis, souvent à peine visibles à l'oeil nu ; ils peuvent atteindre la grandeur d'une tête d'épingle ou d'un grain de riz.

Les nodules listériens réalisent un semis miliaire irrégulier à la surface des viscères et sur leurs tranches de section.

Nous n'avons pas retrouvé à l'examen macroscopique un tel semis sur les différents organes examinés.

MICROSCOPIQUEMENT

Le nodule listérien varie avec son ancienneté. Récent, il est constitué par des cellules parenchymateuses, en dégénérescence, par des histiocytes mononucléés et quelques cellules sanguines.

Plus évolué, il réalise le nodule listérien classique : petit flot arrondi bien limité, aspect en cocarde.

Le centre est un foyer de nécrose cellulaire où les cellules sont méconnaissables. Le pourtour est formé d'une couronne groupant des éléments réticulo-endothéliaux : histiocytes, lymphocytes, plasmocytes. Dès le stade initial, l'atteinte des cellules réticulo-endothéliales est prédominante et la mobilisation des polynucléaires seulement contingente, ce qui donne un aspect différent de celui des nodules de foyers septicémiques. Au sein du nodule, on peut trouver des *Listéria Monocytogènes*.

S'il s'agit d'abcès complètement différenciés, il existe une couronne périphérique d'histiocytes caractéristique.

La spécificité de telles lésions est admise par de nombreux auteurs. D'autres n'y voient qu'un aspect possible mais non constamment réalisé.

EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie de la listériose, à côté de notions bien démontrées, laisse place à de nombreux problèmes non résolus.

La source de l'infection humaine est vraisemblablement animale. Cette hypothèse est étayée par des faits de contamination accidentelle de l'homme par des animaux malades, la nette prédominance des cas ruraux et la découverte parfois des animaux malades dans l'entourage des malades.

La listériose animale

Le lapin et la gerbille jouent un grand rôle dans l'histoire de la listériose. En effet, Hulphers découvre pour la première fois le germe chez le lapin et Pirié décrit quelques années après, la maladie de la gerbille.

On signale cette affection chez de nombreuses espèces animales.

Etant donné la multiplicité des espèces sensibles, on serait tenté de dresser la liste de celles chez lesquelles *Listeria Monocytogènes* n'a jamais été décelée. Par ce procédé Pirié a été induit en erreur, croyant que le cheval, le chat et le chien n'hébergeaient jamais le germe. En fait, son hypothèse fut partiellement démentie quelques années plus tard, lorsque BELIN (4) en 1944 fut en mesure de signaler quelques cas de listériose équine.

Il fut aussi convenu de considérer les carnivores comme réfractaires, mais cette théorie dut à son tour être révisée, grâce à HORTER et HUNSTEGGER (37) qui découvrirent le germe chez le léopard et le renard.

Jusqu'à présent, seul le pigeon, parmi les animaux mis couramment à contribution dans les laboratoires, s'est révélé régulièrement insensible à l'infection. Encore est-il prudent d'observer une certaine réserve vis-à-vis de ce fait puisque GEURDEN et DEVOS (32) avancent que cet oiseau peut présenter une forme d'infection latente comme il est possible d'en rencontrer fréquemment, affirment-ils, chez la poule.

Parmi les animaux domestiques, c'est le mouton qui, très certainement, paie le plus lourd tribut (BELIN et LAGRIFFOUL - 5), puis les bovins (JONES et LITTLE, OLAFSON, GRAHAM, HESTER et LEVINE - 35, 55), le lapin (HULPHERS, MURRAY, WEBB et SCHWANN - 52), le cheval (BELIN - 5), le porc (BIESTER et SCHWARTE - 10).

Chez les représentants de la basse-cour, il est courant de citer la poule (FORGEOT, TRUCHE et coll. - 27), le dindon (BELDING et MAYER - 6), et le canard (GOYON et LECOMTE - 34) plus rarement.

Les animaux sauvages constituent des victimes tout aussi fréquentes et variées. Ce sont :

Chez les rongeurs, la gerbille, le rat sauvage (MACHIABELLO - 48), le lièvre (LES-BOUYRIES, VALLEE - 46), le chinchilla (JACOTOT, VALLEE, VIRAT - 39), le lapin de garenne.

Chez les ruminants, le cerf (Hörter et Hungster - 37).

Chez les carnivores, le renard, le léopard.

Chez les oiseaux, le coq de bruyère, le canari.

Les poissons eux-mêmes se sont révélés sensibles à une infection que le Professeur JOUBERT, de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, a décelée sur des truites des torrents savoyards.

Donc, si jusqu'à ce jour, quelques espèces, comme le chat et le chien notamment, nous semblent épargnées, peut-être serons-nous détrompés dans un avenir plus ou moins proche.

Les atteintes que Listéria Monocytogénès détermine chez les espèces animales sont les suivantes :

Méningite - méningo-encéphalite

Métrite

Septicémie - Septico-pyohémies avec de nombreux foyers nécrotiques dans différents organes surtout le foie.

Atteintes inapparentes.

Cliniquement la maladie peut se traduire par de l'incoordination loco-motrice réalisant le "tournis" (circling disease), des avortements ou un état infectieux.

Matières virulentes

Listéria Monocytogénès peut se retrouver dans la plupart des tissus d'un organisme infecté.

On l'a décelé dans la viande de certains animaux de boucherie, les volailles ou lapins ; le lait, les oeufs constituent à l'occasion des véhicules naturels et assurent son expansion ; il infecte le foie, les reins des sujets malades, et se dissémine éventuellement par les fèces, les urines.

SANDVICK (69) en 1958, a montré que l'agent pathogène peut être retrouvé après 5 mois dans le fumier et peut survivre pendant 6 mois dans le sol.

Mais si le règne animal constitue un réservoir de virus, l'incertitude règne sur le mode de contamination humaine, que bien peu d'observations peuvent préciser.

Contagion directe

Quelques cas cliniques suggèrent une transmission directe : c'est ainsi que le contact avec des animaux infectés a pu être à l'origine des listérioses humaines, notamment dans certaines professions "exposées" (éleveurs, vétérinaires, garçons d'abattoir). Cette contamination est illustrée par l'observation de FELSENFELD, citée par SAURAT (70) d'après laquelle des employés d'un commerce de volailles de Chicago contractèrent une conjonctivite listérienne à la suite de la manipulation de volaille atteinte de listériose.

La contamination vénérienne peut être considérée comme possible.

Listéria a été isolée dans les voies génitales de l'homme, de la femme (TOAFF et KROCHIK - 81) et de la vache (GRAY et coll. - 36).

Par ailleurs, OSEBOLD (56) et coll. ont réalisé la transmission expérimentale de la listériose à la vache par injection intravaginale.

Contagion indirecte

Dans la majorité des cas, la transmission indirecte semble être le mode de contagion le plus habituel.

Elle se fait par les poussières inhalées, boues ou immondices provenant d'animaux ou litières souillées par les déjections.

L'ingestion de lait cru aurait été à l'origine de contaminations collectives en Allemagne et en Tchécoslovaquie ; de VRIES et STRIKWERDA (71) ont ainsi décelé Listéria Monocytogènes dans le lait d'une vache atteinte de mammite. De même sont incriminés d'autres produits alimentaires : oeufs crus ou insuffisamment cuits, viandes, légumes, même le lait pasteurisé.

Enfin, pour certains auteurs (PATOCKA, GRAY - 58) une tique (*Ixodes ricinus*) pourrait jouer le rôle de vecteur occasionnel.

Quant à la contagion interhumaine, hormis les cas particuliers des listérioses néo-natales par contamination transplacentaire ou vaginale, elle a été exceptionnellement prouvée, comme dans le cas cité par ALEX et POTEL, d'une femme médecin enceinte, contaminée en pratiquant l'accouchement d'une femme atteinte de listériose et ayant donné naissance à un enfant qui mourut de listériose.

En ce qui concerne la voie de pénétration du germe dans l'organisme, rien ne permet de l'affirmer avec certitude et l'on est réduit à des hypothèses par analogie avec ce que nous enseigne l'expérimentation.

Si la voie rhinopharyngée semble la plus probable, comme en témoignent les modes de début possibles par une otite, une rhinite, une angine ou même une pneumopathie (COULOMBIER, BERTOYE et coll. 17, 72), on a signalé comme possible :

- la voie digestive (notamment par l'intermédiaire d'un aliment contaminé) ; Les auteurs japonais ASAKI, HOSADA et AKIYAMA (3) rapportent que le point de pénétration se situe au niveau des muqueuses buccale et nasale,
- la voie oculaire (début par une conjonctivite purulente),
- l'origine traumatique par l'intermédiaire d'une plaie souillée.

Dans nos quatre premières observations, aucune porte d'entrée ni aucun mode de contagion n'ont pu être mis en évidence. Dans les autres cas où fut menée une enquête épidémiologique précise, il s'agissait de malades ayant été en contact avec des animaux, mais la contamination n'a jamais pu être prouvée. Ces faits illustrent bien l'incertitude actuelle sur l'épidémiologie de la listériose humaine.

Prophylaxie

La prophylaxie d'une maladie infectieuse est conditionnée par la nature même de la maladie et la biologie de son agent pathogène.

Pour la listériose, les mesures de prophylaxie générale et individuelle doivent intervenir à deux niveaux : chez l'homme et chez l'animal.

Les dispositions générales pour enrayer la maladie sont surtout du domaine du vétérinaire : dépistage rapide et traitement du foyer initial, contrôle des viandes, lait, oeufs. La lutte contre les rongeurs, la protection et l'éducation sanitaire des sujets exposés à la contagion ne sont pas moins utiles.

Chez l'homme, la prophylaxie individuelle vaut d'être entreprise chez la femme enceinte, la listériose du nouveau-né étant gravissime. Il est recommandable de rechercher la listériose devant tout épisode fébrile et les infections uro-génitales banales de la femme enceinte.

DIAGNOSTIC

On ne peut dire actuellement que l'étiologie listérienne d'une méningite soit un diagnostic d'exception. La liste suivante nous indique la fréquence de *Listéria Monocytogénès* parmi les variétés microbiennes en cause dans 278 cas de méningite de l'adulte, traitées à la Clinique des Maladies Infectieuses de la Croix-Rousse au cours de ces trois dernières années :

Méningocoque	116
Pneumocoque	50
Streptocoque	10
Listéria Monocytogénès	9
Staphylocoque	7
Bacille de Pfeiffer	5
Pneumo-bacille de Friedlander	3
Colibacille	2
Pyocyanique	1
Non identifiés	76

Dans cette statistique nous relevons un pourcentage important (28 %) des cas où aucun germe ne put être identifié. *Listéria Monocytogénès* occupe le 4ème rang après le méningocoque, le pneumocoque et le streptocoque. Cette fréquence relative justifie la recherche systématique de cette étiologie devant toute méningite de l'adulte.

ARGUMENTS

A) Cliniques : nous avons vu qu'aucun signe clinique n'est pathognomonique de la méningite Listérienne. Certes on peut soupçonner cette étiologie et essayer d'en faire la preuve lorsqu'il existe :

- soit des signes encéphalitiques associés, car il s'agit assez souvent d'une méningo-encéphalite ; convulsions, troubles de la conscience, paralysies oculaires ont été observés chez nos malades.

- soit une autre localisation listérienne, en particulier une parotidite, une conjonctivite, une éruption, etc...

Mais aucune de ces signes ni de ces tableaux cliniques ne sont caractéristiques, aussi la méningite listérienne peut-elle être confondue avec une méningo-encéphalite virale, en particulier ourlienne en cas de parotidite, une méningite bactérienne purulente

d'un autre germe, surtout une méningite tuberculeuse (troubles de la conscience, paralysies oculaires, état méningé).

En fait, le seul élément de diagnostic est la preuve biologique, et en particulier bactériologique, que l'on peut faire de l'étiologie Listérienne.

B) Biologiques :

1° Aspect et cytochimie du LCR

Avant l'examen bactériologique, la cytochimie du LCR peut, mais de façon inconstante apporter un élément d'orientation. En effet, si l'aspect louche du LCR, l'hypercytose, l'hyperalbuminorachie sont des éléments communs à toutes les méningites purulentes, peuvent être considérés comme évocateurs :

a) une cytologie mixte constituée de 50 % de polynucléaires et de 50 % d'éléments monoclés : ces derniers peuvent être rattachés à des moyens monocytes mais leurs noyaux et protoplasme souvent altérés réalisent l'aspect de cellules réticulées.

b) une glycorachie modérément abaissée, parfois normale ou même augmentée. Elle est rarement effondrée comme dans les autres méningites à pyogènes. Dans nos observations, elle n'a jamais été inférieure à 0,35 g. Quant aux chlorures, nous n'avons pas enregistré de chiffre inférieur à 6,5 g.

Parfois l'aspect et la cytochimie peuvent être trompeurs, simulant une méningite aiguë à liquide clair (obs. n° 8) d'où l'intérêt d'une culture systématique.

En définitive, on peut dire qu'un LCR trouble révélant une hypercytose à formule panachée doit d'emblée faire penser à l'étiologie listérienne.

2° Examen direct du L.C.R. par la technique de l'immunofluorescence

La conjugaison entre l'antigène listérien et l'anticorps qui lui correspond peut être mise en évidence dans le LCR par la technique d'immunofluorescence. On sait depuis MARRACK (1934) que les corps fluorescents fixés sur les molécules de globulines constituant les anticorps ne modifient pas leurs propriétés immunologiques. COONS, utilisant l'isothiocyanate de fluorescéine commença en 1941 à appliquer ce procédé à la mise en évidence de divers antigènes.

Principe de la méthode : Le frottis du LCR est mis en contact avec un complexe anticorps antilistérien + fluorescéine (ces anticorps sont obtenus à partir d'un sérum de lapin immunisé avec un bouillon de culture chauffé, représentant les différents types de L.M.). Les anticorps fluorescents vont se fixer sur l'antigène qui revêt L.M. En cas de réaction positive, ce dernier apparaîtra fluorescent au microscope en lumière ultraviolette. Au contraire, en l'absence d'anticorps spécifiques, les autres germes non sensibilisés ne fixeront pas le complexe fluorescent.

Certains cocci possédant des antigènes communs avec L.M. peuvent provoquer une fluorescence parasite en sorte que la technique laisse une part importante d'inter-

prétation.

L'immunofluorescence n'a pas été pratiquée dans nos observations. Si cette technique manque de spécificité elle ne garde pas moins un intérêt théorique non négligeable (réf. 24, 80).

3° Le séro-diagnostic

Le sérum des malades atteints de listériose est susceptible de contenir des anticorps dont la révélation est un élément diagnostic non négligeable, surtout quand les recherches bactériologiques sont négatives.

Dans ce but deux méthodes courantes sont employées :

a) La réaction d'agglutination utilise les antigènes O et H ou la souche isolée du LCR du malade. Le taux d'agglutination est significatif quand il atteint 1/320 car les sérums de sujets sains peuvent aussi agglutiner L.M. sans que cela signifie une infection à *Listéria*. Ce dernier possède en effet des antigènes communs avec les staphylocoques dorés et entérocoques.

Ce fait obligerait, pour avoir une réaction réellement spécifique, à saturer au préalable les sérums à tester avec ces germes. Pour SEELIGER 1/3 des sérums de sujets pris au hasard ont des agglutinines anti-*Listéria*, pouvant atteindre 1/80.

b) La réaction de fixation du complément pour laquelle SEELIGER utilise une fraction antigénique soluble de L.M. débarassée des composantes communes avec d'autres germes, paraît plus sensible et plus spécifique.

En utilisant la séro-agglutination dans nos observations, nous n'avons pas enregistré de résultats concluants.

Dans nos cinq observations, le sérodiagnostic fait au 10ème et 20ème jour de l'évolution, fut même négatif en utilisant comme antigène la souche isolée du LCR.

Si le sérodiagnostic à partir des souches standard de l'Institut Pasteur de LYON était très positif (1/800) dans l'observation n° 5 et faiblement positif dans l'observation n° 8, par contre il fut négatif dans les autres cas. Cette discordance est à prendre en considération ; il apparaît, d'après nos observations que le sérodiagnostic dans les méningite à *Listéria* a peu de valeur.

C'est surtout dans les formes frustes et inapparentes, notamment chez la femme enceinte, que la sérologie peut apporter son aide en décelant les porteurs de germes qui peuvent être responsables de listériose néo-natale particulièrement grave.

Ceci correspond d'ailleurs à l'opinion de SEELIGER : des infections listériennes prouvées par isolement du germe ne sont pas accompagnées par une réponse immunologique ou seulement à des taux très faibles. Il semble que les agglutinines ne s'élèvent pas dans les formes superficielles et les formes profondes aiguës, surtout quand elles

sont traitées rapidement par les Antibiotiques ; par contre, dans les formes de longue durée, il y a une augmentation des taux d'agglutinines.

c) D'autres recherches ont été proposées, mise en évidence de précipitines (POTEL), agglutinations de particules de Collodion sensibilisées, utilisation de tests cutanés. Aucune de ces méthodes n'est encore entrée dans la pratique du diagnostic des infections à *Listéria*.

A la lumière de ce qui précède, il nous apparaît que les réactions sérologiques n'apportent pas d'arguments convaincants dans le diagnostic des méningites à *Listéria* pas plus que l'immunofluorescence du LCR qui doit être confirmée par les examens bactériologiques même si elle est positive.

Ainsi, le diagnostic positif reste essentiellement bactériologique : le germe isolé du LCR et du sang doit répondre aux caractères morphologiques, tinctoriaux, culturels et biochimiques de *Listéria Monocytogènes*.

TRAITEMENT

Le traitement de la listériose humaine repose avant tout sur les antibiotiques. Si les formes méningées de l'adulte sont les plus accessibles à la thérapeutique, les formes septicémiques du nouveau-né et les encéphalites conservent encore un pronostic redoutable et sont grevées de lourdes séquelles lorsque l'issue n'est pas fatale.

Les statistiques récentes montrent un pourcentage de guérisons de 72 % chez l'adulte et l'enfant contre 60 % chez le nourrisson et seulement 6 % chez le nouveau-né.

CLASSIQUEMENT il semble que *Listeria Monocytogénès* soit remarquablement sensible, au moins in vitro, aux antibiotiques usuels (ENJALBERT - 23).

Pour SEELIGER et LINZEMEIER (47, 75) les tétracyclines représentent le traitement de choix. Quant aux sulfamides, surtout les diazines, qui rallient la plupart des suffrages des cliniciens, leurs effets à eux seuls sont insuffisants.

Récemment (1962) MARTIN, SUREAU et coll. (49, 50) ont étudié in vitro le comportement vis-à-vis des antibiotiques des souches d'origine humaine provenant de la collection de l'Institut Pasteur de Paris.

Au point de vue bactériostatique, presque tous les antibiotiques sont efficaces. Le germe est sensible aux différents sulfamides et aux antibiotiques du groupe des oligosaccharides (streptomycine, kanamycine, néomycine, framycétine, tétracyclines, chloramphénicol). Il est très sensible au groupe des macrolides : érythromycine, oléandomycine, carbomycine, spiramycine.

Par contre la pénicilline ne l'inhibe qu'à fortes concentrations et la streptomycine laisse se développer rapidement des résistances.

De bons résultats sont obtenus avec des associations ; pénicilline-sulfamides, pénicilline-streptomycine (CLAYPOOL - 15), pénicilline-sulfamide-streptomycine (DESTAING - 21).

L'étude de la sensibilité des souches isolées du L.C.R. de nos 9 malades a montré que nos souches étaient sensibles aux antibiotiques courants à savoir : pénicilline, streptomycine, terramycine, érythromycine, chloramphénicol, spiramycine.

Dans l'observation n° 1, la souche était peu sensible à la pénicilline et dans l'observation n° 4, le chloramphénicol était sans effet.

Les sulfamides se sont révélés peu efficaces dans cinq de nos cas (voir tableau n° 2).

Tableau n° 2 - Antibiogramme de *Listéria Monocytogènes* isolés dans nos 9 observations

	Obs n°1	Obs n°2	Obs n°3	Obs n°4	Obs n°5	Obs n°6	Obs n°7	Obs n°8	Obs n° 9
			type IV b	type IV b	type IV b	type I	type IV b	type IV b	
Pénicilline	résist.	assez sensible	sensible	S	limite	S	S	limite	S
Streptomycine	assez sensible	S	S	S	S	S	S	S	S
Chloramphénicol	S	S	S	résist.	S	S	S	S	S
Terramycine	sensible	S	S	S	S		S	limite	S
Erythromycine	assez sensible	S	S	S	S	S	S	S	S
Spiramycine	AS	S	S	S	S	S	S	S	S
Oléandomycine		S		S	S	limite			S
Novobiocine		AS		limite	limite	limite		limite	limite
Framycétine	S					S		S	S
Colimycine								résist.	limite
Sulfamides				résist.	limite	résist.	résist.	S	résist.
Flabelline			très sensible	S	limite				
Néomycine	S			R		S		S	

Dans les localisations neuro-méningées, l'antibiothérapie doit être massive, à ce point de vue le plus indiqué est l'association de pénicilline (20 à 40 millions d'unités chez l'adulte) au chloramphénicol (1 à 2 g) et aux sulfamides (6 à 10 g). Dans ces cas, la barrière méningée est facilement franchie du fait de l'inflammation et ces associations médicamenteuses ont une diffusion excellente.

Toutefois, dans ces formes suraiguës, il y a intérêt à associer au traitement général, un traitement local en donnant la préférence à la streptomycine (25 à 50 mg) pour obtenir d'emblée une concentration maxima d'antibiotique dans le L.C.R.

Hormis l'association pénicilline-chloramphénicol-sulfamides que l'on prescrit habituellement devant toute méningite purulente avant d'avoir tous les résultats d'identification bactériologique, toute autre association ne doit être systématique ni improvisée. Seules les données de l'antibiogramme après étude du pouvoir bactéricide, apportent de solides indications.

L'adjonction de corticoïdes peut être indiquée dans les formes suraiguës. Les corticoïdes protègent la veine au point d'injection et limitent les phénomènes d'intolérance aux antibiotiques (MARTIN, SUREAU et coll. - réf. 49).

La tolérance et la toxicité des médicaments conditionnent le choix du traitement. Elles impliquent :

- une limitation de la dose quotidienne et ceci tout particulièrement en cas de défaillance rénale ;
- une étroite surveillance clinique quant à la survenue de manifestations cutanées allergiques ou de menace d'une atteinte de la VIIIème paire (streptomycine, kanamycine) ;
- une surveillance hématologique en cas de traitement prolongé par le chloramphénicol ou les sulfamides ;
- une surveillance des urines avec les sulfamides.

Le traitement doit être rapide et initialement du moins empirique. Puisqu'il ne faut pas attendre pour l'instituer d'avoir les résultats de l'identification de l'agent pathogène et qu'il doit être actif aussi bien contre les germes Gram positifs que contre les germes Gram négatifs, deux ou trois médicaments doivent être utilisés.

Dans la suite la thérapeutique sera adaptée à chaque cas selon les données de l'antibiogramme et poursuivie assez longtemps, en moyenne trois semaines, pour éviter les reprises évolutives et réduire les séquelles éventuelles.

Ainsi une thérapeutique antibiotique polyvalente appliquée le plus tôt possible permet-elle de guérir actuellement un plus grand nombre des formes neuro-méningées de la listériose.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté dans ce travail neuf observations de méningite à *Listéria Monocytogénès* chez des adultes âgés de 25 à 73 ans.

I - Au point de vue clinique, le tableau réalisé est celui d'une méningite purulente grave, avec souvent des signes de souffrance cérébrale, allant de l'obnubilation au coma profond, des paralysies oculaires ; cet aspect de méningo-encéphalite au cours d'une méningite purulente est assez évocateur d'une étiologie Listérienne.

II - L'aspect du liquide céphalorachidien et sa constitution sont assez caractéristiques dans certains cas et doivent faire suspecter la listériose. La cytologie est d'emblée panachée, constituée de polynucléaires et d'éléments mononucléés ; la glycorachie peu abaissée, voire augmentée, est assez particulière pour une méningite purulente.

III - Le diagnostic de certitude repose sur l'identification bactériologique, après isolement du germe du liquide céphalorachidien et éventuellement du sang.

Parmi les neuf souches isolées, 6 seulement ont été typées, 5 appartenant au sérotype IV b, une au sérotype I. In vitro, toutes les souches étudiées sont sensibles à Terramycine, Erythromycine, Streptomycine, Spiramycine.

Quatre souches sont peu sensibles aux sulfamides ; deux autres souches sont résistantes à la Pénicilline et au Chloramphénicol.

Les réactions sérologiques sont inconstantes et souvent tardives.

IV - Dans tous les cas, l'enquête épidémiologique n'a pas apporté d'éléments concluants.

V - Tous les cas furent traités d'emblée par association de Pénicilline, Chloramphénicol, sulfamides auxquels on rajoutait ou substituait secondairement un autre antibiotique reconnu actif par l'antibiogramme sur la *Listéria* isolée. Malgré l'institution aussi précoce que possible du traitement on enregistre 3 décès et 6 guérisons.

VU, le Doyen :

J.F. CIER

Le Président de la Thèse :

A. BERTOYE

VU et permis d'imprimer
LYON, le 4 décembre 1964

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEX et POTEL - Listeriose und Schwangerschaft
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1953, 13, 651.
2. ANTON - Kritisch experimenteller Beitrag zur Biologie des Bacteriums monocytogenes : mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehung zur infektiösen Mononucleose des Menschen. Zbl. Bakt. I. Orig., 1934, 131, 89-103.
3. ASAHI (O.), HOSADA (T.) and AKIYAMA (Y.) - Studies on the mechanism of infection of the brain with Listeria Monocytogenes.
Amer. J. Vet. Res., 1957, 18, pp. 147-157.
4. BELIN (M.) - Listerellose équine. Bull. Acad. Méd. Vét. France, juin 1946.
5. BELIN (M.) et LAGRIFFOUL (A.) - La listerellose Ovine, premiers cas constatés en France. Bull. Acad. Vét. de France, décembre 1943, 376.
6. BELDING et MAYER - Listériose chez le dindon, deux cas cliniques.
J. Am. Vet. Med. Ass., 1951, 131, 227.
7. BENAZET (F.) - Recherches sur le rôle des Listerella dans la mononucléose infectieuse. Thèse Lyon, 1942-1943.
8. BENAZET (F.), BONJEAN (M.), COLOBERT (L.), SOHIER (R.) - Encéphalite listérienne suppurée avec L.C.R. clair et aseptique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 11-16.
9. BENAZET (F.) et SOHIER (R.) - Les encéphalites listériennes suppurées : formes rares de la Listériose humaine. Presse Médicale, 1957, 65, 2168.
10. BIESTER (H.) et SCHWARTE (L.) - Listerellose du porc. J. Am. Vet. Med. Ass., mars 1949, 339.
11. BERTOYE (A.), GUILLERMET (F.N.) - Vie Médicale, 1962, t. 43, 105-106, n° 13.
12. BRECHT (W.), OESTERLE (D.) - Über Endocarditis listeriosa.
Chemotherapie (Basel), 1962, t. 4, 573-579.
13. BRET, GOLDSLEWSKIS, VALENTIN, SOLLE, KHOCHNEVIS, COUPE - Infection à "Listéria". Gaz. Méd. France, 1960, 67, 1717-1722.

14. BURN (C.G.) - Unidentified Gram Positive Bacillus Associated with Meningo-Encephalitis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31, 1095-1097, 1934.
15. CLAYPOOL (B.W.), WELLMAN (W.E.), NEEDHAM (G.M.) et ACHOR (R.W.P.) - *Listeria Monocytogenes* meningitis : brief review of the litterature and report of case. Proc. Mayo Clin., 1960, t. 35, 609-614.
16. CORBINEAU (J.P.) - Contribution à l'étude de quelques problèmes posés par les infections humaines à *Listéria Monocytogénès*. Thèse Paris, 1961.
17. COULOMBIER (G.) - Un cas de méningite à *Listéria Monocytogénès* chez un nouveau-né. Les listérioses humaines. Thèse Paris, 1955.
18. COURTIEU (A.), BERTOYE (A.), LONGERAY (C.) - Ann. Institut Pasteur, 1959, 97, 417-419.
19. COUVREUR (J.) - La Listériose. Vie Médicale, 1963, t. 44, 135-138.
20. DELORE (P.) et PELLET- A propos d'un cas de méningite à "*Listéria Monocytogénès*" chez une femme de 81 ans. Lyon Méd., 1960, 203, 1143-1147.
21. DESTAING (F.) - La listériose humaine. Presse Médicale 1963, 71, 1556-1558.
22. ECK (H.) - Encephalomyelitis listeriaca apostemosa. Schweiz. Med. Wschr., 1957, 87, 210.
23. ENJALBERT (L.), BARDIER (A.), COMBES (B.) - Quatre observations récentes de méningites à *Listéria Monocytogénès*. Presse Médicale, 1957, 65, 1167.
24. EVELAND (W.C.) - Demonstration of *listeria monocytogenes* in direct examination of spinal fluid by fluorescent technic. Amer. J. Bact., 85, 1448-1450, Juin 1963.
25. EVREUX (R.) - Listérioses. Rev. Hyg. Méd. Soc., 1962, t. 10, 586-602.
26. FIS (P.) - Contribution à l'étude des infections à *Listéria Monocytogénès* chez l'adulte. Thèse Toulouse, 1961.
27. FORGEOT (P.), TRUCHE (C.), STAUB (A.), LAMY (R.) - Un cas de Listériose animale observé en France. Bull. Acad. Vét. de France, 1941, 5, 195.
28. GAGNA (M.) - Contribution à l'étude d'une anthroponose : la listériose. Thèse Méd. Vét. Lyon 1964.

29. GAGNON (J.), MARTINEAU (B.) - Méningo-encéphalite à *Listéria Monocytogénès*.
Présentation d'un cas. Annales d'Anatomie Pathologique, Paris, n° 1, 91-108,
janvier-mars 1959.
30. GAUTIER (J.) - Les infections humaines à *Listéria Monocytogénès*.
Revue du Praticien, 1958, t. 85, 3481-3484.
31. BERBAUT (P.), HELLUY (J.R.), LORRAIN (J.) et coll. - Méningites à "*Listéria Monocytogénès*". Rev. Méd. Nancy, 1960, t. 85, 560-565.
32. GEURDEN (L.) et DEVOS (A.) - Infection d'un bovin par *Listéria Monocytogénès*.
Vlaams, Diergeneesk. Tidschr., 1954, 23, 57, 66.
33. GILL (D.A.) - Circling disease of sheep in New-Zealand. Vet. Journal, 1931, 87, 60.
34. GOYON (M.) et LECOMTE (S.) - Avortement à *Listéria Monocytogénès* chez la vache.
Rec. Méd. Vét., Alfort, 1957, 10, 647-654.
35. GRAHAM (R.), HESTER (H.-R.) et LEVINE (N.-D.) - Sciences. 1939, 95, 289.
36. GRAY (M.-L.) - Epidemiological aspects of Listeriosis.
Amer. J. Publ. Hlth, 1963, t. 53, 554-563.
37. HORTER et HUNSTEGER - Deutsch Tierärztl. Wochens., 1960, 67, 11.
38. HULPHERS (G.) - Lefvernekros hos kanin orsakad af en ej förut beskrifven bakterie.
Svensk. Vet. Tidsk., 1911, 2, 265-273.
39. JACOTOT (H.), VALLEE (A.) et VIRAT (B.) - Une épizootie de Listerellose dans
un élevage de chinchillas. Bull. Acad. Vét., 29 octobre 1956.
40. JACQUOT (B.) - Contribution à l'étude des localisations cérébro-méningées de
la Listériose. Thèse Nancy, 1959.
41. JONES (E.W.) - Encéphalite due à *Listéria Monocytogénès* chez le boeuf.
Vet. Rec., 1954, 66, 296-298.
42. KISSEL (P.), RAUBER (G.), DEBRY (G.) et coll. - Les formes méningées de la
Listériose humaine. A propos de 2 cas. Rev. Méd. Nancy, 1960, t. 85, 551-560.
43. LAPEYSSONNIE (L.) - *Listéria* et Listérioses. Données récentes de biologie et
d'épidémiologie. Biologie Médicale, 1959, t. 48, 99-109.

44. LAUMONNIER (R.) et coll. - L'anatomie pathologique des Listérioses humaines. Arch. d'Anat. Path. 10, A 7 - A 18, 1962.
45. LELONG (M.) - La listériose du nouveau-né. Actualités Pédiatriques, 1960, 2è série, t. 3, 263-275.
46. LESBOURYES (G.) - Listériose du lapin. Rec. Méd. Vét. d'Alfort, 1943, 10, 145.
47. LINZENMEIER et SEELIGER - Zentralb. f. Bakterioparasit. infek und Hyg., 1954, 543-558.
48. MACHIAVELLO (A.) - Estudio de una cepa de Listerella Monocytogenes aislada de rata. Arg. Hig. 1942, 12, 105-108.
49. MARTIN (R.), SUREAU (B.), VIAL (H.) - Le traitement des infections listériennes. Vie Médicale, 1962, t. 43, 1616-1626.
50. MARTIN (R.), SUREAU (B.), VIAL (H.) - Infections à Listéria de l'adulte. Vie Médicale, 1963, t. 44, 633.
51. MONNET (L.), GAUTHIER (J.), BONNEFOY, COURTIEU (A.L.) - Listériose nodulaire disséminée du nouveau-né. Pédiatrie, t. 15, 184-188, 1960.
52. MURRAY (E.G.D.), WEBB (R.A.), SCHWANN (M.B.R.) - A Disease of rabbit characterized by a hitherto undescribed bacillus : Bacterium Monocytogenes. J. Path. a. Bact., 1926, 29, 407-439.
53. NIVELON (J.L.) - Les Listérioses humaines. Cahiers Médicaux lyonnais, 1963, t. 39, 513-519.
54. NYFELDT (A.) - Etiologie de la mononucléose infectieuse. Compt. Rend. Soc. Biol., 1929, 101, 590-592.
55. OLAFSON - Listerella encephalitis (circling disease) of sheep, cattle and goats. Cons. Vet. 30, 141, 1940.
56. OSEBOLD (J.W.), KENDRICK (J.W.) et NJOKES-OBII (A.) - Avortements chez la vache provoqués expérimentalement par Listéria Monocytogènes. J. Amr. Vét. Méd. Ass., 1960, 137, 227-233.
57. PATERSON (J.) - The antigenic structure of organisms of the germs Listerella. J. Path. a. Bact., 1940, 51, 427-442.

58. PATOCKA (F.) - Anthropozoonosis. Cas. Lék. CesK, 1955, 94, 1177-1186.
59. PETERSEN (K.F.), MARGET (H.), GREFFELD (A.) - Die Listeriosis des Menschen. Bericht über Beobachtungen in Sudbaden. Münch. Med. Wsch., 101, 2013, 1959.
60. PIGEAUD (H.), GONNET (J.), COURTIEU (A.) - Mort précoce du nouveau-né par infection à Listéria. Bulletin de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique, Paris, 12, n° 1, 70, 1960.
61. PIRIE (J.H.H.) - A new disease of veld rodents, "tiger river disease". Publ. S. Africa Inst. Med. Res., 1927, 3, 163-186.
62. POTEL (J.), REISS (H.J.) - Granulomatosis Infantiseptica eine Allgemeininfektion bei Neugeborenen und Sauglingen mit miliaren granulomen. Zschr. Inn. Med., 1951, 6, 451-457.
63. PONS (C.A.), JULIANELLE (L.A.) - Isolation of Listerella Monocytogenes from Infections Mononucleosis. Prod. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y., 1939, 40, 360.
64. RAPPAPORT (F.), RABINOWITZ (M.), TOAFF (R.), KROCHIK (N.) - Genital listeriosis as a cause of repeated abortion. Lancet, n° 7177, p. 1273, 1960.
65. RAVAUULT (F.), RIFFAT (G.), LEJEUNE (E.) et COURTIEU - Sur deux observations de méningite purulente à Listéria Monocytogénès. Lyon Médical, 1958, 201, 499-501.
66. ROBIN (L.A.), LAUMONNIER (R.), FLEURY (J.), MAGARD (H.) - Contribution à l'étude de la Listériose humaine. A propos de 6 nouveaux cas. Presse Méd., 1960, t. 68, 1617-1620.
67. ROBIN (L.A.) et MAGARD (H.) - Contribution au diagnostic bactériologique des méningites à "Listéria Monocytogénès". Ann. Institut Pasteur, 1960, t. 99, 905-915.
68. ROLLE (M.) und MAYER (H.) - Zur Pathogenese der Listeriose. Zbl. Bakt. Abt. I. Orig., 1956, 166, 479-483.
69. SANDVIK (O.), MOLMEN (K.) and KVAAL (M.) - Septicaemic listeriosis in newborn lambs. Nord. Vet. Med., 1958, 10, 17-20.
70. SAURAT (P.), LAUTIE (R.) - Sur l'étiologie de la listériose en pathologie comparée. Concours médical, n° 26, p. 3757-3764, 1er Juillet 1961.
71. STRIKWERDA (R.) et de VRIES (J.) - Tijds. Diergeesk, 1956, 18, 833.

72. SEDALLIAN (P.), BERTOYE (A.) et CARRAZ (M.) - Pneumopathies aiguës à *Listerella*. Bull. Mém.Soc. Méd. Hôp. Paris, 1949, 65, 36.
73. SEDALLIAN (P.), BERTOYE (A.) et CARRAZ (M.) - Les listérioses humaines. J. Méd. Lyon, 1949, 30, 589-593.
74. SEDALLIAN (P.), MOINECOURT (J.) et MARAL (J.et R.) - Infections à *Listerella* . Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, 64, 346-352.
75. SEELIGER (H.P.R.) et LINZENMEIER - Ann. Institut Pasteur, 1955, 88, 127.
76. SEELIGER (H.P.R.) - Listériose. Monographie éditée par Johann Ambrosius, Barth-Verlag, Leipzig, 1958.
77. SEELIGER (H.P.R.) - Listeriosis, I vol., Basel 1961, S. Krager Edit.
78. SOHIER (R.) - Comportement des "*Erysipelothrix*" et des "*Listeria*" sur milieux de culture à l'esculine. Ann. Inst. Past., 1948, 74, 54-47.
79. THIVOLET (J.), FROMENT (R.), GONIN (A.) et PANSU (C.) - Premier cas français d'endocardite à Listéria. XXXIe Congrès français de Médecine, 1958, 181-186.
80. THIVOLET (J.), KRATCHKO (A.), SEPETDJIAN (M.) - Utilisation de la méthode d'immunofluorescence pour le diagnostic immunologique. Applications pratiques. Presse Méd. 71, 2740-2742, 25 décembre 1963.
81. TOAFF (R.), KROCHIK (N.) et RABINOWITZ (M.) - Genital Listeriosis in the male. Lancet, 1962, t. 2, 482-483.
82. VOILQUE (G.) - Contribution à l'étude des infections humaines à Listéria Monocytogénès. A propos de 5 cas récents. Thèse Lyon, 1959.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	11
Historique	12
Observation n° 1.....	14
" n° 2.....	17
" n° 3.....	20
" n° 4.....	22
" n° 5.....	24
" n° 6.....	26
" n° 7.....	29
" n° 8.....	32
" n° 9.....	35
Etude Clinique.....	37
Etude Bactériologique.....	43
Anatomie Pathologique	47
Epidémiologie.....	49
Diagnostic	53
Traitement	57
Conclusions.....	60
Bibliographie	61

